

**EFEKTIFITAS KLINIK PENGGUNAAN
TRIAMCINOLONE ACETONIDE SEMPROT HIDUNG
PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL**



Karya Akhir

Diajukan sebagai salah satu syarat guna memperoleh keahlian dalam
bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok - Bedah
Kepala dan Leher

Oleh :
Shelly Tjahyadewi
G 3 L 097057

**BAGIAN ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG DAN
TENGGOROK - BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

EFEKTIFITAS KLINIK PENGGUNAAN TRIAMCINOLONE ACETONIDE SEMPROT HIDUNG PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL

Shelly Tjahyadewi
G 3 L 097057

Semarang, Mei 2003
Telah disetujui,
Pembimbing Penelitian



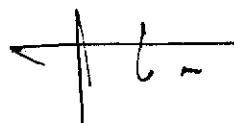
Dr. Suprihati, MSc, Sp. THT
NIP.130.605.721

Mengetahui,
Ketua Bagian IK THT KL-FK UNDIP/
SMF THT-KL RSUP Dr. Kariadi



Dr. Slamet Suyitno, SpTHT
NIP. 130 354 878

Mengetahui,
KPS Bidang IK THT-KL
FK UNDIP



Dr. Yuslam Samihardja, PAK, SpTHT
NIP. 130 368 080

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, yang telah memberi kesempatan bagi penulis menyelesaikan Karya Akhir ini. Karya Akhir ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok- Kepala Leher pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini peneliti mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dekan FK UNDIP** yang telah memberikan kami kesempatan untuk mengikuti PPDS I
2. **Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang** yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk pendidikan termasuk penelitian ini.
3. **Dr. H Slamet Suyitno, SpTHT** sebagai Ketua bagian IK THT-KL FK UNDIP/Kepala SMF THT RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan dan saran serta kesempatan pelaksanaan penelitian ini.
4. **Dr. Yuslam Samihardja, PAK, SpTHT** selaku KPS THT-KL FK UNDIP yang telah memberikan bimbingan dan saran serta kesempatan penelitian ini.
5. **Dr. Hj Suprihati, SpTHT, MSc** yang telah memberikan bimbingan dan saran mulai dari ide penelitian, selama proses pelaksanaan sampai analisis dan penulisan penelitian ini.
6. **Seluruh staf pengajar bagian IK THT-KL FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang** yang telah memberikan saran pada waktu penelitian ini diajukan
7. **DR. Dr Hertanto dan Dr Hardian** yang telah membantu dalam analisis data penelitian ini
8. **PT Aventis Pharma** yang telah membantu penyediaan obat untuk penelitian ini.
9. **Erie BPS Andar, Anindyo A Andar dan Nadiya A Andar** yang selalu menjadi sumber inspirasi dan pendorong.
10. **Seluruh teman residen THT, paramedis dan semua pihak** yang telah membantu kami dalam pelaksanaan penelitian ini.

Semarang, Maret 2003
Peneliti

Shelly Tjahyadewi

DAFTAR ISI

JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Masalah Penelitian	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Epidemiologi	5
2.2. Imunopatogenesis dan gejala rinitis alergi	6
2.3. Penatalaksanaan Rinitis alergi	11
2.3.1. Kortikosteroid topikal	14

2.3.2. Mekanisme kerja kortikosteroid topikal	15
2.3.3. Efek samping penggunaan kortikosteroid topikal	19
2.3.4. Triamcinolone acetonide	20
2.4. Kualitas Hidup	23
2.5. Kerangka Teori	26
2.6. Kerangka Konsep	27
2.7. Hipotesis	27
 BAB III METODE PENELITIAN	 28
3.1. Ruang Lingkup	28
3.2. Waktu dan tempat penelitian	28
3.3. Jenis Penelitian	28
3.4. Populasi dan sampel	28
3.4.1. Populasi	28
3.4.2. Sampel	28
3.4.3. Kriteria Inklusi	28
3.4.4. Kriteria Eksklusi	29
3.4.5. Besar sampel	30
3.4.6. Cara sampling	31
3.5. Variabel Penelitian	31
3.6. Alur Penelitian	32
3.7. Etika	32

3.8.	Pengumpulan data dan pengukuran	33
3.9.	Analisis Hasil	34
3.10.	Definisi operasional	36
 BAB. IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		37
4.1.	Hasil	37
4.2.	Pembahasan	50
 BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN		57
5.1.	Kesimpulan	57
5.2.	Saran	58
 DAFTAR PUSTAKA		59
 LAMPIRAN		63
1.	Data hasil penelitian	63
2.	Kuesioner Data pasien	67
3.	Kuesioner gejala klinik penderita RAP	69
4.	Kuesioner Kualitas hidup penderita RAP	70
5.	Informed concent	71
6.	Surat ijin penelitian	72

DAFTAR TABEL

Tabel

1. Karakteristik subyek penelitian dan penyakit yang diderita	38
2. Jenis alergen dari hasil tes kulit pada subyek penelitian	40
3. Rerata SGT dari nilai dasar (minggu 0) s/d minggu keIV	41
4. Rerata Skor KH dari nilai dasar (minggu 0) s/d minggu keIV	44
5. Distribusi frekwensi efek samping terapi	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar

1. Perubahan rerata SGT mingguan dari nilai dasar (minggu ke 0)	42
2. Perubahan rerata Skor KH total mingguan	44
3. Perubahan rerata Skor KH masing-masing domain mingguan	45
4. Jumlah kasus dengan efek samping terapi	47
4. Diagram <i>Survival Analysis</i> Kaplan Meier perubahan proporsi seluruh penderita yang alami perbaikan	49
6. Diagram <i>Survival Analysis</i> Kaplan Meier perubahan proporsi penderita yang alami perbaikan berdasarkan jenis kelamin	50

ABSTRAK

EFEKTIFITAS KLINIK PENGGUNAAN TRIAMCINOLONE ACETONIDE SEMPROT HIDUNG PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL

Latar Belakang : Rinitis alergi (RA) merupakan penyakit inflamasi pada mukosa hidung (reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai IgE). Triamcinolone acetone (TAA) semprot hidung, suatu kortikosteroid topikal yang poten sebagai anti inflamasi dipandang efektif untuk terapi RA. Kortikosteroid topikal telah direkomendasikan WHO 2000 sebagai terapi pilihan pertama untuk penderita RA.

Tujuan : Mengetahui efektifitas klinik penggunaan TAA semprot hidung 220 ug/hari dalam pengobatan penderita RAP terhadap Gejala Klinik (GK) dan Kualitas Hidup (KH).

Metodologi : Uji klinik, *Pre and post test design*, Penderita Rinitis alergi perenial, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, di klinik THT RSUP Dr Kariadi Semarang. Penderita dinilai setiap minggu selama 4 minggu terhadap KH (6 domain) dengan skor KH dan GK (5 gejala) dengan Skor Gejala Total (SGT) sebelum dan sesudah terapi dengan TAA semprot hidung 220 ug/hari.

Hasil : 31 penderita RAP persisten sedang berat, 16-43 tahun, laki-laki 13 dan perempuan 18 orang. Efektifitas klinik TAA semprot hidung 220 ug/hari selama 4 minggu terlihat dari perbaikan SGT total dari nilai dasar untuk gejala klinik yang bermakna ($p < 0,001$) pada minggu I, II, III, IV (58,3%, 78,7%, 83,3%, 91,7%). Untuk KH didapatkan perbaikan yang bermakna sejak minggu I, II, III dan IV (52,6%, 83,2%, 91,6%, 96,3%). Terjadi perbaikan 29,0% penderita pada hari 1, kemudian 53,0% penderita pada hari ke 3 dan 100% penderita pada hari ke 17. KH dan SGT mempunyai korelasi yang kuat ($r=0,8$) dalam penilaian perbaikan penderita yang bermakna ($p < 0,001$). Efek samping selama pemakaian 4 minggu sangat minimal dan dapat ditoleransi oleh penderita.

Kesimpulan : TAA semprot hidung 220 ug/hari efektif untuk terapi RAP dalam memperbaiki gejala klinik dan meningkatkan KH secara bermakna ($p < 0,001$) serta masih dapat ditoleransi oleh penderita selama 4 minggu terapi.

Kata Kunci : Rinitis Alergi Perenial, Triamcinolone acetone, Gejala klinik, Kualitas hidup

ABSTRACT

THE EFFICACY OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE NASAL SPRAY IN PATIENTS WITH PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS

Background : Allergic rhinitis is the inflammation diseases. Triamcinolone acetonide (TAA) nasal spray, a potent topical corticosteroid as anti inflammation, is effective when given once-a-day for Perennial allergic rhinitis. Topical corticosteroid are recommended (WHO 2000) as the first line treatment for allergic rhinitis.

Objective : To evaluate the effectiveness of TAA nasal spray in the treatment of Perennial allergic rhinitis (PAR) in clinical symptom and Quality of life (QOL).

Methods : This was a 4 weeks clinical trail, pre and post test design . PAR patients, who fulfilled the inclusion and exclusion criteria, at ENT department, Kariadi Hospital, Semarang. They were assessed Clinical symptom (5 symptom) and QOL (6 domain) with Total symptom score (TSS) and QOL score before and after treatment (every week) with TA nasal spray 220 ug/day.

Results : 31 patients were valid for evaluate the efficacy and safety of once-a-day 220 ug TAA nasal spray for relieving the clinical symptom and improvement QOL. The clinical symptom were improvement significantly ($p < 0,001$) in TSS from base line at Ist, IInd, IIIth and IVth weeks (58,3%, 78,7%, 83,3% and 91,7% respectively). QOL were improvement significantly ($p < 0,001$) in QOL score at Ist, IInd, IIIth and IVth (52,6%, 83,2%, 91,6% and 96,3% respectively). Patients improvement were 29,0% at Ist day, 53,0% at Ind day and 100% at 17th day. QOL score and TSS were correlates in assessed the improvement of the patients. There were no clinically significant adverse effect and well tolerated.

Conclusion : Once-a-day 220 ug TAA nasal spray were effective for the treatment PAR in improvement clinical symptom and QOL, significantly ($p < 0,001$) for 4 weeks treatment and well tolerated.

Keywords : Perennial allergic rhinitis, Triamcinolone acetonide, clinical symptom, Quality of life.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rinitis alergi (RA) merupakan reaksi inflamasi pada mukosa hidung akibat reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai Ig E (Gell & Comb tipe I).^(1,2,3) Ditandai dengan gejala buntu hidung, bersin, gatal dan rinore.^(2,3,4) Penyakit ini sebenarnya tidak mengancam jiwa tetapi gejala klinisnya dapat mengganggu dan menurunkan kualitas hidup penderita dan menghabiskan biaya yang sangat besar untuk biaya pengobatannya. Seperti survey yang dilakukan di USA sebanyak 28 juta orang kehilangan jam kerja dan 2 juta anak sekolah kehilangan jam hari sekolahnya akibat rinitis alergi.^(4,5)

Kejadian RA ternyata masih cukup tinggi baik dari penelitian di dalam dan diluar negeri yaitu sekitar 4-26%⁽³⁾ di luar negeri dan 1,1 - 23,4 %^(6,7,8,9,10) di dalam negeri. Hal ini menunjukkan perlunya perhatian dan penanganan yang lebih baik lagi di masa mendatang.

Penanganan RA pada dasarnya adalah mengatasi gejala Rinitis alergi akibat reaksi alergi fase segera (RAFS) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL), dengan cara *avoidance*, medikamentosa dan imunoterapi. Namun sebagian penanganan tersebut dengan terapi medikamentosa seperti antihistamin dan dekonjestan belum sepenuhnya memuaskan dan sering menimbulkan

kekambuhan karena hanya mengatasi gejala alergi pada RAFS (Reaksi alergi fase segera). Pilihan terapi medikamentosa lainnya yang dapat mengatasi gejala alergi pada RAFS dan RAFL (Reaksi alergi fase lambat) adalah dengan kortikosteroid. ⁽²⁾ Kortikosteroid oral jangka panjang mempunyai efektifitas yang baik namun memberikan efek sistemik yang merugikan. Alternatif lain dengan kortikosteroid topikal yang merupakan trend baru terapi medikamentosa seperti yang dianjurkan WHO thn 2000 dipandang efektif untuk mengatasi gejala RA karena dapat mengatasi gejala RA baik RAFS dan RAFL tanpa bahaya sistemik. ^(11,12,13)

Penelitian terhadap kortikosteroid telah banyak dilakukan di luar negeri pada penderita RA musiman (RAM) dan terbukti menunjukkan hasil yang memuaskan dalam pemakaiannya yang bervariasi antara 1-8 minggu. ^(14,15) Sedangkan penelitian terhadap penderita RA perenial (RAP) yang merupakan rinitis alergi yang mudah dan banyak dideteksi di Indonesia masih kurang dan belum ada kejelasan hasil tentang efektifitasnya dan berapa lama kortikosteroid topikal sebaiknya dipergunakan. Diketahui pula bahwa secara patogenesis RAP tidak berbeda dengan RAM namun gejala RAP lebih ringan oleh karena paparan alergen dengan konsentrasi rendah terjadi sepanjang tahun, sehingga bersifat kronis dan menetap dengan gejala yang menonjol buntu hidung dan rinore. ⁽¹⁶⁾ Dengan demikian timbul pertanyaan apakah pemberian kortikosteroid topikal pada RAP juga sama efektifitasnya

dengan RAM ?. Bila sama efektifitasnya berapa lama kortikosteroid topikal tersebut diberikan pada penderita RAP.

Ada beberapa kendala terbatasnya pemakaian kortikosteroid topikal karena harga yang relatif mahal dan pemakaiannya yang kontinyu sehingga diperlukan ketaatan penderita. Ketaatan penderita akan dapat ditingkatkan dengan penjelasan dan kepastian hasil yang diharapkan. Untuk mengetahui kepastian hasil akan dilakukan penelitian klinik pemakaian kortikosteroid topikal dalam hal ini Triamcinolone acetonide (TAA) semprot hidung pada penderita RAP (sedang/berat persisten berdasarkan klasifikasi WHO), untuk melihat efektifitas dan lamanya terapi TAA memberikan hasil baik (perbaikan gejala klinis) sehingga mempengaruhi kualitas hidup penderita. ^(13,17)

1.2. Masalah Penelitian

1. Apakah TAA efektif dalam pengobatan penderita RAP ?
2. Bila efektif, berapa lama terapi TAA sampai terjadi perbaikan klinik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Untuk mengetahui efektifitas klinis penggunaan TAA semprot hidung dalam pengobatan penderita RAP sedang dan berat.

1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.1. Untuk mengetahui efektifitas klinis penggunaan TAA

semprot hidung dalam pengobatan penderita RAP sedang dan berat terhadap gejala klinik.

1.3.2.2. Untuk mengetahui efektifitas klinis penggunaan TAA semprot

hidung dalam pengobatan penderita RAP sedang dan berat terhadap kualitas hidup.

1.3.2.3. Lamanya terapi TAA semprot hidung dalam pengobatan RAP

sedang-berat sampai terjadi perbaikan klinik.

1.3.2.4. Efek samping terapi TAA semprot hidung dalam pengobatan

RAP sedang-berat .

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Dari penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan alternatif terapi penderita RAP sedang dan berat di klinik THT RSDK Semarang.

1.4.2. Dapat meyakinkan penderita tentang kebutuhan TAA semprot hidung sehingga meningkatkan ketaatan penderita.

1.4.3. Dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya untuk mengetahui sejauh mana efek TAA dalam menekan gejala rinitis alergi diikuti perubahan imunologis secara seluler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi

RA merupakan reaksi inflamasi pada mukosa hidung akibat reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai Ig E (Gell & Comb tipe I).^(1,2,3) Ditandai dengan trias gejala yaitu buntu hidung, rinore dan bersin yang juga disertai gejala lainnya berupa gatal pada hidung, mata, tenggorok ataupun telinga.^(1,3,4) Penyakit ini sebenarnya tidak mengancam jiwa penderita, tetapi gejala klinisnya dapat mengganggu dan menurunkan kualitas hidup penderita dan keluarganya serta menghabiskan biaya yang sangat besar untuk penyembuhannya. Dari National Health Survey Amerika Serikat membuktikan kerugian atau kehilangan jam kerja pada 28 juta orang dan jam hari sekolah pada 2 juta anak sekolah akibat RA setiap tahunnya, sedangkan biaya untuk pengobatan mencapai 500 juta dolar pertahunnya. (S.C Siegel ,1986) Di AS, 5-10% dari populasi umum menunjukkan gejala RA dan sekitar 2-4% pergi berobat ke dokter akibat RA. ^(4,5)

Kejadian RA cukup tinggi baik di negara barat maupun di Indonesia . Di negara Barat prevalensinya sekitar 4-26% (Amerika). ⁽³⁾ Sedangkan kasus Rinitis alergi yang dijumpai di Indonesia menurut beberapa penulis adalah sebagai berikut : Bratawidjaja dkk (1990) sebanyak 23,47%, IB Agung dan Soetomo N (1977) sebanyak 15-20% , N Roesmono 1,14% , dan T Madiadipoera dkk 1,5% ^(6,7,8,9) Sedangkan dari data Klinik Alergi THT RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun

waktu 3 tahun (Juli 1996-Juni 1999) ditemukan 313 kasus dari 20.630 kasus THT (1,5%) per tahun. ⁽¹⁰⁾

Dikenal 2 tipe klinik Rinitis alergi yaitu Rinitis alergi musiman (RAM) dan Rinitis alergi perenial (RAP). ^(2,18) Rinitis alergi tipe perenial (RAP) merupakan jenis yang banyak dan mudah dideteksi di Indonesia dibandingkan Rinitis alergi tipe musiman (RAM). Secara patogenesis keduanya tidak berbeda namun gejala RAP lebih ringan oleh karena paparan alergen dengan konsentrasi rendah terjadi sepanjang tahun, sehingga bersifat kronis dan menetap dengan gejala yang menonjol buntu hidung dan rinore. ^(1,16)

Rinitis alergi cenderung mulai timbul pada masa anak-anak, menetap pada usia dewasa, dan mempunyai kecenderungan menurun usia lanjut. ⁽⁵⁾ Rinitis alergi biasanya didapat pada penderita atopik, orang dengan riwayat keluarga menderita gejala yang sama, penampakan klinis seperti urtikaria, asma dan dermatitis atopik. ⁽⁷⁾

2.2. Immunopatogenesis dan Gejala Rinitis Alergi

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit hipersensitifitas tipe I yang diperantarai IgE. ^(1,2,3,12) Reaksi alergi di hidung merupakan suatu reaksi inflamasi diawali tahap sensitisasi, kemudian diikuti reaksi alergi yang disebabkan oleh histamin yang dilepaskan oleh kompleks IgE-mastosit(sel mast) dan atau IgE-basofil yang berkontak ulang dengan alergen spesifiknya. ⁽¹⁹⁾ Reaksi alergi terdiri dari dua fase yaitu *immediate phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase segera (RAFS) dan *late phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase lambat (RAFL). ^(12,20,21,22) Pada RAFS

terjadi beberapa menit atau 5-30 menit setelah kontak dengan alergen ^(20,21) dan berlangsung sampai 1 jam.⁽⁷⁾ Kedua, RAFL terjadi 6-8 jam setelah terpapar alergen ^(2,21) dan berlangsung sampai 24 jam atau 48 jam . ⁽⁷⁾

Pada fase pertama yaitu fase sensitisasi, makrofag atau monosit yang berperan sebagai antigen presenting cell (APC) di mukosa hidung menangkap alergen yang menempel di permukaan mukosa. APC kemudian memprosesnya dengan membentuk peptida pendek yang bergabung dengan molekul *human leukocyte antigen* (HLA) *class II*. ^(5,21) Gabungan ini menghasilkan *peptide-major histocompatibility complex* (MHC) *class II* yang kemudian disajikan kepada sel T dalam hal ini sel CD4+ T_{H0}. ⁽²¹⁾ Pada orang yang mempunyai penyakit alergi atopik pada saluran napas, reseptor antigen spesifik pada sel T_{H0} ini dapat mengenali peptida antigenik yang disajikan MHC II pada permukaan APC. Apabila sel T_{H0} mengikat kompleks peptida-MHC II, maka APC akan menghasilkan sitokin seperti interleukin (IL)1. ^(7,22) IL1 yang dilepas APC akan mempengaruhi T_{H0} sehingga melepas IL-4. IL-4 yang menstimuli sel T_{H0} berdiferensiasi menjadi sel T_{H2} yang akan melepas sitokin pro inflamasi (IL3, IL4, IL5, IL9, IL10, IL13, GM-CSF) yang mempunyai efek langsung pada sel-sel inflamasi (mastosit, basofil, eosinofil) dan mempengaruhi sel B berproliferasi dan transformasi menjadi sel plasma yang menghasilkan IgE serta menghambat secara kompetitif respon imun dari sel T_{H1}. ^(2,5,7,19) Jika terjadi paparan alergen yang terus-menerus dan presentasi alergen oleh sel-sel penyaji antigen (APC) pada sel B disertai adanya pengaruh sitokin seperti IL-4 dan IL-13 maka sel B akan memproduksi IgE yang terus bertambah. IgE yang terbentuk akan berada bebas dalam darah dan ke jaringan

yang akan segera berikatan dengan reseptornya di sel basofil dan sel mast dengan afinitas tinggi. Dalam fase ini maka seseorang dikatakan dalam keadaan sensitif karena sudah mengalami proses sensitisasi. Pada serangan alergi terjadi kenaikan proporsi sel mast, yang mengekspresikan IL-5 dan IL-6. Sel ini mengalami proliferasi, mungkin dibawah pengaruh sitokin sel T_{H2} . Karena sel mast mukosa mempunyai rata-rata membelah diri yang lebih tinggi pada penderita rinitis alergi dibanding bukan rinitis alergi. ^(7,19,20,22)

Fase sensitisasi kemudian akan diikuti oleh fase kedua yaitu fase aktivasi, dimana terjadi suatu paparan alergen ulang yang sama, sehingga terjadi ikatan alergen spesifik dengan IgE baik yang dipermukaan sel mast maupun basofil. Jika terjadi *bridging* antara dua molekul IgE dengan suatu antigen yang bivalen akan terjadi interaksi antigen-antibodi yang menyebabkan perubahan proses kimia dalam sel mast yang berakhir dengan proses degranulasi. Pada proses degranulasi, granula ini kemudian mengadakan fusi dengan dinding sel yang kemudian dapat melepaskan zat-zat mediator kimia seperti histamin, heparin, serotonin dan beberapa faktor khemis seperti lekotrien (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE) dulu disebut SRS-A (*Slow reactive substance of anaphylaxis*), ECF A (*Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*), NCF A (*Neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis*) dan PAF (*Platelet activating factor*). ^(19,23)

Setelah terlepasnya mediator dan butir-butir sekresi dari sel mast/basofil maka proses alergi sampai pada fase ketiga yaitu fase efektor (Fase alergi) yang segera disusul oleh gejala klinik sebagai manifestasinya. Gejala-gejala yang bermanifestasi

tergantung pada mediator yang dilepaskan oleh sel mast/basofil dan organ sasaran yang terkena efek mediator tersebut. Pada fase ini menimbulkan dua fase reaksi yaitu reaksi alergi fase segera (RAFS) dengan mensekresi mediator vasoaktif dan reaksi alergi fase lambat (RAFL) dengan menarik sel inflamasi lain dengan cara induksi pembentukan sitokin proinflamasi. ^(12,19,20,24)

Reaksi alergi fase segera (RAFS) terjadi dalam 5 menit sampai 30 menit setelah interaksi IgE dengan alergen ^(20,21). Mediator yang berperan adalah *preformed mediator* yaitu histamin, heparin, serotonin, ECF-A, NCF-A dan juga *newly formed* yaitu dari jalur siklooksigenase (prostaglandin, prostasiklin, tromboksan), dari jalur lipooksigenase (leukotrien) dan PAF. ⁽²⁵⁾ Semua mediator yang dilepaskan pada fase efektor dari sel mast/basofil ini merupakan mediator primer yang mempunyai efek pada mukosa hidung berupa vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler yang menyebabkan gejala buntu hidung (edem dan transudasi) dan hipersekresi (rinore cair) ⁽²⁶⁾. Sedangkan bersin disebabkan oleh rangsangan aferen saraf melalui reseptor nosiseptif yang dimulai dengan rasa gatal. Selain itu histamin yang dibebaskan mempunyai kemampuan merangsang akson reflek dan melepaskan neuropeptida (substansi P dan tachykinin) yang mempunyai potensi memacu degranulasi sel mast. ^(24,27,28,29)

Pada Reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang terjadi pada 30-40% penderita rinitis alergi (RA) ^(12,28) terjadi antara 6-8 jam setelah paparan alergen spesifik ^(2,21). Karena timbulnya gejala pada RAFS berkaitan dengan degranulasi sel mast/basofil maka gejala pada RAFL berhubungan dengan mediator primer yang dihasilkan oleh

sel mast/basofil tersebut yang merupakan faktor-faktor inflamasi, yaitu ECF-A, NCF-A, prostasiklin, prostaglandin, tromboksan dan lekotrien.^(26,25) Diantara kelompok mediator yang baru dibuat, LTB₄ mempunyai efek kemotaktik untuk sel-sel radang, sehingga akan memperkuat efek ECF-A dan NCF-A dalam mengumpulkan sel-sel radang di daerah inflamasi sel mast/basofil seperti eosinofil, neutrofil, monosit dan limfosit. Dan sel-sel ini akan mengeluarkan mediator yang disebut dengan mediator sekunder. Pada fase ini gejala akan berlangsung lebih lama. Dikemukakan bahwa limfosit B, T dan monosit menghasilkan HRF (*Histamin releasing factor*) yang pada gilirannya akan memicu pelepasan histamin dari sel mast/basofil. Sehingga dapat disimpulkan bahwa paparan alergen yang memicu pelepasan mediator dari sel mast/basofil akan dilanjutkan pelepasan mediator sekunder oleh HRF. Saat ini diketahui bahwa eosinofil yang berkumpul di daerah aktivasi sel mast/basofil berperan penting pada proses inflamasi alergi. Infiltrasi sel-sel eosinofil granularnya mengandung mediator kimia MBP (*Major basic protein*), ECP (*Eosinophil cationic protein*), EDN (*Eosinophil derived neurotoxin*) dan EPO (*Eosinophil peroxidase*). Kation-kation ini dapat berikatan dengan proteoglikan membran basalis dan hyaluran yang menyebabkan desagregasi sel dan deskuamasi yang bila mengenai membran menyebabkan kematian sel. MBP dan ECP menyebabkan pelepasan histamin dari sel mast/basofil. ECP dan EDN merupakan neurotoksin kuat. Neurotoksin dapat menyebabkan aktivasi saraf mukosa sedangkan peroxidase dapat berperan dalam pembentukan HClO₄ yang dapat menyebabkan kerusakan sel epitel mukosa karena radikal bebas. Hal ini mengakibatkan terpaparnya

ujung-ujung saraf sensorik menyebabkan aktifitas refleks neural dan menimbulkan hipereaktifitas non spesifik mukosa hidung. Kerusakan sel-sel mukosa ini juga mempermudah masuknya alergen ke submukosa. Maka dengan tertariknya sel-sel eosinofil di daerah aktivasi sel mast/basofil RAFL akan lebih diperkuat sehingga kerusakan jaringan menjadi lebih parah karena mediator-mediator yang dilepaskannya. Sedangkan PAF meningkatkan resisten saluran nafas, hidung tersumbat, hidung gatal dan rinore. PAF juga dapat menarik eosinofil, neutrofil dan meningkatkan adhesinya pada endotel pembuluh darah. ^(27,29)

2.3. Penatalaksanaan Rinitis Alergi

Penatalaksanaan rinitis alergi pada prinsipnya adalah dengan identifikasi dan menghindari alergen penyebab (*avoidance*), pengobatan medikamentosa, imunoterapi. ^(5,12,13) Cara yang paling efektif untuk mengontrol penyakit alergi adalah dengan menghindari paparan alergen penyebabnya, namun hal ini sulit dilakukan, khususnya bila alergen tersebut terdapat di udara. ^(2,18) Pemakaian medikamentosa yang umumnya digunakan adalah antihistamin, simpatomimetik, kortikosteroid dan stabilisator sel mastosit. Antihistamin biasanya efektif untuk menanggulangi rasa gatal baik tenggorok dan mata, bersin-bersin dan rinore. Meskipun demikian efektifitasnya untuk mengatasi gejala-gejala buntu hidung dirasakan kurang optimal ^(1,18), karena antihistamin hanya bisa mengatasi gejala RA pada fase cepat sedangkan pada fase lambat tidak teratasi dengan antihistamin karena telah terjadi proses inflamasi, sehingga diperlukan suatu antiinflamasi ⁽⁴⁾. Obat simpatomimetik alfa

adrenergik digunakan untuk mengatasi kongesti dan obstruksi nasal, namun bila digunakan secara intranasal dalam waktu lama dapat mencetuskan rinitis medikamentosa ^(4,18). Sodium kromolin pada umumnya tidak menyebabkan efek samping dan dapat digunakan sebagai profilaksis dan stabilisator sel ^(4,5). Penggunaan kortikosteroid sebagai antiinflamasi merupakan obat yang paling poten dan efektif untuk mengatasi Rinitis alergi. Namun penggunaan kortikosteroid oral jangka panjang tidak dianjurkan karena efek sampingnya (sistemik) yang dikuatirkan ^(4,18). Saat ini dikembangkan kortikosteroid topikal seperti Triamcinolone acetone, beclometason, fluticasone yang merupakan obat yang poten dan efektif untuk mengatasi Rinitis alergi dengan efek samping sistemik yang rendah. Imunoterapi, dilakukan dengan cara menyuntikkan alergen berulang subkutan menggunakan alergen tertentu yang telah dimurnikan dengan konsentrasi yang semakin meningkat. Beberapa penelitian tentang imunoterapi telah dilakukan dan dipublikasikan akhir-akhir ini ^(1,4). Lamanya penyuntikan dan mahalnya terapi serta banyak waktu penderita yang tersita untuk pengobatan menyebabkan imunoterapi pada penderita rinitis alergi sering mengalami drop out. ^(12,13)

Pertemuan tahunan American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) yang diadakan di San Diego tahun 2000 telah menetapkan United States (US) Consensus Guidelines of Pharmacotherapy of Allergic Rhinitis. Konsensus ini memberikan pendekatan bertahap untuk pengobatan RA berdasarkan beratnya penyakit. Guidelines untuk terapi RA masa kini ditekankan pada penghindaran kontak dengan alergen dan pentingnya intervensi dini dengan kortikosteroid topikal.

Oleh WHO (th 2000) melalui International Rhinitis Management Working Group dan ARIA (Allergic Rhinitis and Impact on Asthma) direkomendasikan penggunaan kortikosteroid topikal sebagai pilihan pertama pengobatan Rinitis alergi sedang/berat pada dewasa. Adanya rekomendasi ini memberikan harapan baru bagi penderita Rinitis alergi karena dengan terapi ini dapat menghambat RAFS dan RAFL sehingga kekambuhan penderita RA dapat dicegah. ^(11,12)

Oleh WHO rinitis alergi diklasifikasikan ke dalam :

1. Persisten : > 4 hari per minggu dan/atau >4 minggu berturutan.
2. Intermiten : <4 hari per minggu dan < 4 minggu berturutan

Sedangkan tingkat keparahan rinitis alergi dikelompokkan sebagai ringan dan sedang/berat tergantung gejala-gejala dan kualitas hidup penderita. Disebut ringan apabila tidak terdapat gejala-gejala yang mengganggu, gangguan tidur, gangguan aktifitas sehari-hari, bersantai dan/atau olahraga serta gangguan bekerja atau sekolah. Bila ada salah satu gangguan tersebut penderita digolongkan sedang/berat. ^(12,13,17)

Berdasarkan pembagian dan tingkat keparahan Rinitis alergi, diusulkan suatu pendekatan terapi bertahap (stepwise) sebagai berikut :

Ringan intermiten

Pilihan terapi : antihistamin oral atau nasal, vasokonstriktor

Sedang/Berat intermiten dan ringan persisten

Pilihan terapi : antihistamin oral atau nasal, vasokonstriktor, steroid

nasal

Sedang/Berat persisten

Pilihan terapi : steroid nasal ^(12,13)

2.3.1. Kortikosteroid topikal

Pengobatan dengan menggunakan kortikosteroid pada awalnya digunakan hidrokortison/dekasetason secara topikal pada saluran napas ternyata kurang berhasil dan tidak efektif karena efek sistemik yang merugikan. Kemudian terjadi kemajuan dengan diperkenalkannya beclomethasone dipropionat (BDP) tahun 1972 sebagai bentuk aerosol yang merupakan kortikosteroid sintetik dengan kekuatan anti inflamasi 500 kali hidrokortison. Kemudian tahun 1973 diperkenalkan BDP dalam bentuk semprot hidung untuk Rinitis alergi seasonal. Setelah itu mulai berkembang kortikosteroid intranasal lainnya yaitu budesonide, flunisolide, fluticasone propionat, mometasone furoate dan triamcinolone acetonide. Semua itu dikemas dalam bentuk semprot aerosol atau semprot air yang kurang rangsangannya. Keistimewaan obat-obat tersebut adalah mempunyai efek topikal yang kuat dengan efek sistemik yang minimal sehingga mengurangi efek samping sistemik pada jaringan yang sensitif terhadap kortikosteroid. ^(12,27,30)

Senyawa kortikosteroid topikal selain mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptornya dibandingkan kortikosteroid oral juga mengalami inaktivasi (biotransformasi) yang cepat dan efisien di hati, sehingga efek sistemiknya yang minimal. Hal ini oleh karena rendahnya bioavailabilitas oral dari senyawa tersebut yaitu untuk masing-masing kortikosteroid mempunyai % bioavailabilitas sbb : Hidrokortison

(40-70%), Prednison (60-100%), Dexametasone (49-99%), Metilprednisolone (53-83%), Flunisolide (21%), Budesonide (11-13%), Triamcinolone (22%).^(25,30)

2.3.2. Mekanisme kerja kortikosteroid topikal

Pada dasarnya di tingkat seluler glukokortikoid dapat menembus membran sel dengan cara difusi, kemudian akan berikatan dengan reseptor sitoplasma spesifik yaitu reseptor glukokortikoid (RG) (Epstein dan Bonifas 1982) pada jaringan sasaran. RG inaktif (yang belum terikat dengan glukokortikoid) terikat pad HSP 90 di dalam sitoplasma. Begitu terikat dengan glukokortikoid, HSP 90 terlepas. Menurut Gorski dan Ganon (1976) kompleks glukokortikoid-RG ini ditranslokasi ke inti sel dan berinteraksi menyebabkan transkripsi mRNA de novo menghasilkan protein baru di dalam organ sasaran yang mempunyai efek menghambat pembentukan mediator proinflamasi dan sitokin/kemokin. Sehingga glukokortikoid mempunyai efek yang akan diterangkan sebagai berikut^(12,23,31).

1. Efek anti inflamasi.

a. Eosinofil.

Kortikosteroid menurunkan jumlah eosinofil dengan menghambat infiltrasi eosinofil dan migrasi ke saluran napas serta menyebabkan apoptosis eosinofil^(12,23).

Tidak ada efek langsung kortikosteroid pada kemotaksis atau degranulasi eosinofil tetapi secara tidak langsung melalui mekanisme penghambatan

pada sitokin dan kemokin yang berperan dalam migrasi dan aktivasi eosinofil antara lain ,

- IL-4 dan IL-13 : meregulasi VCAM-1 pada endotel vaskuler yang merangsang migrasi eosinofil,
 - IL-1 dan TNF- α : meregulasi ICAM-1 pada endotel vaskuler yang berperan pada migrasi eosinofil,
 - Kemokin RANTES dan MIP 1- α yang berperan dalam kemotaktik eosinofil,
 - IL-3, IL-5 dan GM-CSF berperan dalam aktivasi dan hidup eosinofil.
- (23,31)

b. Basofil.

Kortikosteroid menurunkan influx basofil pada RAFL dan menghambat pelepasan mediator. Mekanisme ini sama dengan eosinofil, pada IL-4 dan IL-13, IL-1 dan TNF α , serta RANTES dan MIP 1- α . Mekanisme penghambatan sitokin yang dikenal sebagai HRF (histamin releasing faktor) juga terjadi pada pengobatan kortikosteroid sehingga menurunkan histamin release. (23,31)

c. Sel mast

Kortikosteroid mencegah bertambahnya sel mast di mukosa pada penderita RA (diperkirakan oleh karena penurunan sekresi Growth Factor dan sitokin dari limfosit dan pelepasan sitokin dan sel ini seperti IL-4, IL-5, IL-6 dan TNF α . (23,31)

d. Sel epitel

Kortikosteroid intranasal menghambat penglepasan sitokin proinflamasi dan kemotaktik dari sel epitel seperti : IL-1, IL-8, GMCSF, TNF- α , IL-16, SCF (Stem cell factor). ^(23,31)

e. APC (Antigen Presenting Cell/Sel Langerhan)

Jumlahnya menurun pada terapi kortikosteroid intranasal. ^(23,31)

f. Limfosit

Kortikosteroid intranasal mempengaruhi penurunan jumlah Limfosit T dan bekerja menghambat (blok) sintesa dan sekresi sitokin dari T_{H2} CD4+ limfosit T yang mengontrol rekrutment dan aktivasi eosinofil, sel mast, basofil dan produksi IgE. ^(31,32)

g. Sitokin

Memblok sintesa dan sekresi sitokin dan kemokin dari limfosit T. ⁽³¹⁾

2. Efek Vaskuler.

Kortikosteroid mempunyai efek langsung pada sel endotel kapiler dengan menurunkan permeabilitas kapiler (meningkatkan resistensi dinding kapiler) sehingga menurunkan eksudasi dan menghambat akumulasi sel-sel radang di tempat peradangan ^(23,30). Selain itu menghambat sintesa prostaglandin yang mempunyai efek vasodilatasi juga memperkuat kerja adrenalain sebagai vasokonstriktor. Efek ini berakibat anti inflamasi pada RA. ⁽²⁷⁾

3. Ekspresi molekul adhesi.

Ekspresi molekul adhesi ICAM-1 (diinduksi oleh IL-1 dan TNF- α) dan VCAM-1 (diinduksi oleh IL-4 dan IL-13) menurun karena penurunan sitokin. ^(23,31)

4. Hiperreaktivitas hidung.

Hiperreaktivitas ini akan menurun dengan terapi kortikosteroid intranasal aalergen spesifik dan nonspesifik ^(12,23)

5. Respon IgE spesifik.

Penurunan IgE spesifik akibat terapi kortikosteroid intranasal oleh karena penurunan :

- penetrasi alergen terhadap selT,
- APC. ⁽¹²⁾

6. Efek antifibroblast.

Menurut K Hein dan T Krieg kortikosteroid menghambat biosintesis kolagen yang dihasilkan dari prokolagen ⁽²⁷⁾

Ringkasan kerja kortikosteroid pada sel ⁽²³⁾

Sel Efektor	Kerja
Sel Epitel	Menurunkan ekspresi GM-CSF, IL-6, IL-8 dan RANTES
Limfosit	Menurunkan produksi IL-4 dan IL-5 Menurunkan jumlah sel CD 3+, 4+, 8+, 25+.
Eosinofil	Menurunkan ekspresi dan sekresi IL-5 Menurunkan ekspresi ICAM1 dan VCAM1 Menurunkan produksi RANTES dan eotaksin

	Merangsang apoptosis eosinofil Menurunkan degranulasi eosinofil
Basofil	Menurunkan jumlah basofil di sekresi nasal Menurunkan produksi basofil : IL-4, IL-13 Menurunkan produksi kemoatraktan dari basofil Menurunkan <i>IgE-dependent histamin release</i> dari basofil Menurunkan produksi IL-4 dari basofil
Mast sel	Menurunkan jumlah mast sel intraepitel Menurunkan histamin dan triptase Menurunkan produksi sitokin mast sel (IL-4)
Sel Langerhans	Menurunkan jumlahnya
Sitokin T _{H0}	Menghambat transformasi dari sel T _{H0} Kemungkinan menghambat pembentukan sel T _{H2}

2.3.3. Efek samping penggunaan kortikosteroid topikal

Efek samping pemakaian kortikosteroid intranasal, dibedakan atas efek samping lokal berupa rasa kering, panas atau terbakar yang ditemukan pada 5-10% kasus. Perdarahan (epistaksis) terjadi juga pada 5% kasus. Perdarahan disini diakibatkan rapuhnya kolagen yang biosintesisnya dihambat oleh kortikosteroid topikal di tingkat fibroblast. Selain berakibat perdarahan juga dapat menyebabkan ulserasi. Perforasi septum sangat jarang terjadi, walaupun terjadi diakibatkan oleh penyemprotan yang

lebih banyak ke arah septum daripada konka. Atrofi mukosa dapat terjadi akibat glukokortikoid dapat menghambat proliferasi sel fase G1 dari siklus replikasinya sehingga menghambat mitosis. Selain itu juga akibat penekanan pada fibroblast untuk membentuk kolagen. Menurut R Hein dan T Krieg (1988) glukokortikoid topikal secara tak langsung juga menyebabkan vasokonstriksi, mengurangi sekresi kelenjar sehingga mukosa menjadi kering dan berkrusta. ^(27,33,34)

Efek samping sistemik secara umum rendah karena bioavailabilitas yang rendah dari obat tersebut. Efek pada fungsi HPA (Hypothalamic pituitary adrenal) axis terbukti pada dosis terapi tidak memberikan efek secara bermakna bahkan pada dosis yang lebih tinggi ^(33,34)

2.3.4. Triamcinolone Acetonide.

Triamcinolone acetonide (TAA) merupakan glukokortikoid sintetis kuat yang diformulasikan sebagai obat topikal intranasal baik dalam bentuk aerosol atau aqueous dalam pengobatan RA baik seasonal maupun perenial.

Sediaan TAA memiliki karakter thixotropic yang membantu distribusi obat, yaitu kental dalam keadaan diam dan menjadi lebih cair saat dikocok. Beberapa penelitian menggunakan positron emission tomography scan (PET scan) menunjukkan bahwa Triamcinolone acetonide terdeposit dengan tepat dan diretensi lebih lama di jaringan target. Beridgge et al (1988) menunjukkan bahwa TAA di konka nasalis sebanyak 50%, lebih banyak dibandingkan fluticasone propionat (19%). Setelah 2 jam, 6-16% Triamcinolone acetonide masih tetap berada di jaringan

target dengan jumlah yang stabil. Hal ini menyebabkan masa aktif TAA lebih panjang dan stabil karena obat dipertahankan lebih lama di jaringan yang diinginkan. ⁽¹¹⁾

Pemberian intranasal TAA memberikan efektifitas lokal yang tinggi dan absorpsi minimal dalam sirkulasi sistemik. Dengan demikian tidak menunjukkan efek supresi pada HPA axis pada dosis terapi. Pada penelitian klinik Triamcinolone acetonide tidak mensupresi fungsi HPA Axis dewasa pada pemberian 220 ug/Hari (aqueous) atau 440 ug/hari selama 6 minggu. Demikian halnya pada anak-anak. SR Durham membuktikan dalam penelitiannya, tidak ada efek langsung secara bermakna terhadap rata-rata pertumbuhan tungkai bawah. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Feiss dan Holland selama 12 bulan terapi menunjukkan bahwa TAA pada dosis terapi tidak mengganggu pertumbuhan. ^(11,33,34)

PET (Positron emission tomography) dan MRI (Magnetic resonance imaging)scans kepala leher memperlihatkan pemberian TAA intranasal yang awalnya terlokasi di anterior hidung, 1 jam kemudian tampak telah bermigrasi sepanjang jalan napas hidung. Terlihat juga penetrasi TAA yang jauh ke dalam struktur hidung akibat formula thixotropic yang terdapat dalam TAA. Lebih dari 83% total dosis dideposit di organ sasaran. ⁽¹¹⁾

TAA dalam pemberian intranasal terdiri dari 2 bentuk formulasi mikrokristal yaitu :

1. Formulasi aerosol dalam bentuk inhaler yang berisi suspensi TAA dalam dichlorofluoromethane dan dehydrotetraalcohol USP 0,7 %w/w

2. Formulasi aqueous dalam bentuk semprot hidung (spray) yang berisi suspensi yang tidak berbau dalam medium dasar air thixotropic

TAA merupakan obat semprot hidung yang tidak berbau dan tidak berasa. Selain itu karakteristik thixotroicnya dapat meningkatkan kekentalan obat pada saat kontak dengan mukosa hidung sehingga dapat mengurangi jumlah obat yang terbuang karena mengalir turun di hidung dan tenggorok, memperpanjang aktifitas obat pada bagian yang disemprot dan mempertinggi distribusi lokal pada jaringan sasaran sampai 83%.

TAA semprot hidung mengandung 55 ug untuk tiap kali semprotan. Kemasan ini tetap dapat dipakai setelah 120 kali penyemprotan atau 2 bulan setelah dibuka. Dosis terapi yang direkomendasikan untuk dewasa dan anak-anak lebih besar dari 6 tahun yaitu untuk dosis awal dianjurkan 220 ug/hari. Bila gejala mulai dapat dikontrol dosis dapat diturunkan sampai 110 ug/hari. Semprotan dapat diberikan pada 2 nostril (2 semprotan/nostril untuk dosis 220 ug/hari).⁽¹¹⁾

Onset of action TAA kurang lebih terjadi pada 1 hari setelah pemberian, namun ada yang melaporkan terjadi dalam 10 jam setelah pemberian. Absorpsi TAA melalui mukosa hidung terjadi secara lambat. Pemberian TAA intranasal akan menunjukkan kadar TAA dalam sirkulasi sistemik untuk formulasi aqueous yang lebih besar dibandingkan formulasi aerosol. Untuk konsentrasi plasma maksimum TAA (Cmax) setelah pemberian single dose intranasal berturut-turut untuk aqueous

(110,220,440 ug) dan aerosol 440ug adalah 0,26 , 0,44 , 0,73 dan 0,14 ug/L. Hal tersebut terjadi dalam waktu (tmax) untuk aqueous 1,3 jam dan aerosol 2,9 jam. ^(11,25)

Efektifitas terapi TAA terlihat setelah 12-16 jam dengan perbaikan yang bermakna dari gejala klinik dan berlangsung progresif. Setelah 2 minggu terapi skor gejala klinik mengalami perbaikan sekitar 39 %. Penelitian lainnya terhadap penderita RA dengan terapi TAA menunjukkan perbaikan pada 65-80% penderita, dibandingkan placebo 43-48%. (Kobayashi, Munk, Settipane). ⁽¹¹⁾

Triamcinolone acetonide dibandingkan kortikosteroid topikal lainnya tidak banyak berbeda. Efek yang lebih baik ditunjukkan TAA dibandingkan antihistamin oral lainnya seperti Loratadine 10 mg/hari atau Astemizole 10 mg/hari selama 3-4 minggu, yaitu dengan perbandingan perbaikan klinis untuk Loratadine 78% vs 58% dan Astemizole 77% vs 63%. ⁽¹¹⁾

2.4. Kualitas Hidup

Kualitas hidup merupakan suatu konsep tentang satu kumpulan aspek fisik, psikologik, sosial dan fungsional pada kehidupan orang sehat atau sakit. ⁽³⁵⁾ Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kualitas hidup adalah faktor ekonomi, kerohanian dan kesehatan. Diantara faktor-faktor tersebut maka komponen kesehatan ditentukan terutama oleh kesehatan pribadi dan dapat dipengaruhi oleh intervensi klinik. ⁽³⁶⁾

Kualitas hidup pada dasarnya bersifat subyektif dan multidimensional. Subyektif karena pengukurannya yang terbaik adalah dilakukan oleh si penderita, berarti berasal dari sudut pandang penderita. Bersifat dimensional karena kualitas

hidup membutuhkan informasi mengenai sebagian kehidupan penderita seperti keadaan fisik, kemampulan fungsional, keadaan emosional dan juga sosial. Kualitas hidup juga bersifat dinamis hal ini disebabkan sering terjadi perubahan dalam perjalanan waktu dan situasi. ^(37,38)

Kualitas hidup menunjukkan perbedaan atau selisih antara status fungsional dan standar/ukuran ideal seseorang. ⁽³⁷⁾ Kualitas hidup dapat diartikan pula sebagai perbedaan atau gap antara status/keadaan aktual seseorang dan standar idealnya. ⁽³⁸⁾

Rinitis alergi ternyata mengakibatkan keterbatasan yang bervariasi pada aspek-aspek fisik, psikologik dan sosial dari kehidupan penderita, serta mempengaruhi fungsi kerjanya. ⁽³⁵⁾ Rhinitis alergi menyebabkan terbatasnya kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari, gangguan konsentrasi, gejala sakit kepala yang mengganggu, masalah praktis seperti membawa saputangan atau tissue, gangguan tidur, terbatasnya interaksi sosial serta pengaruh negatif kondisi emosional. ⁽³⁹⁾ Meskipun demikian sebagian penderita sering tidak lagi menganggap sebagai sesuatu yang mengganggu hidupnya karena sudah mengalaminya bertahun-tahun dan menjadi terbiasa. ⁽⁴⁰⁾

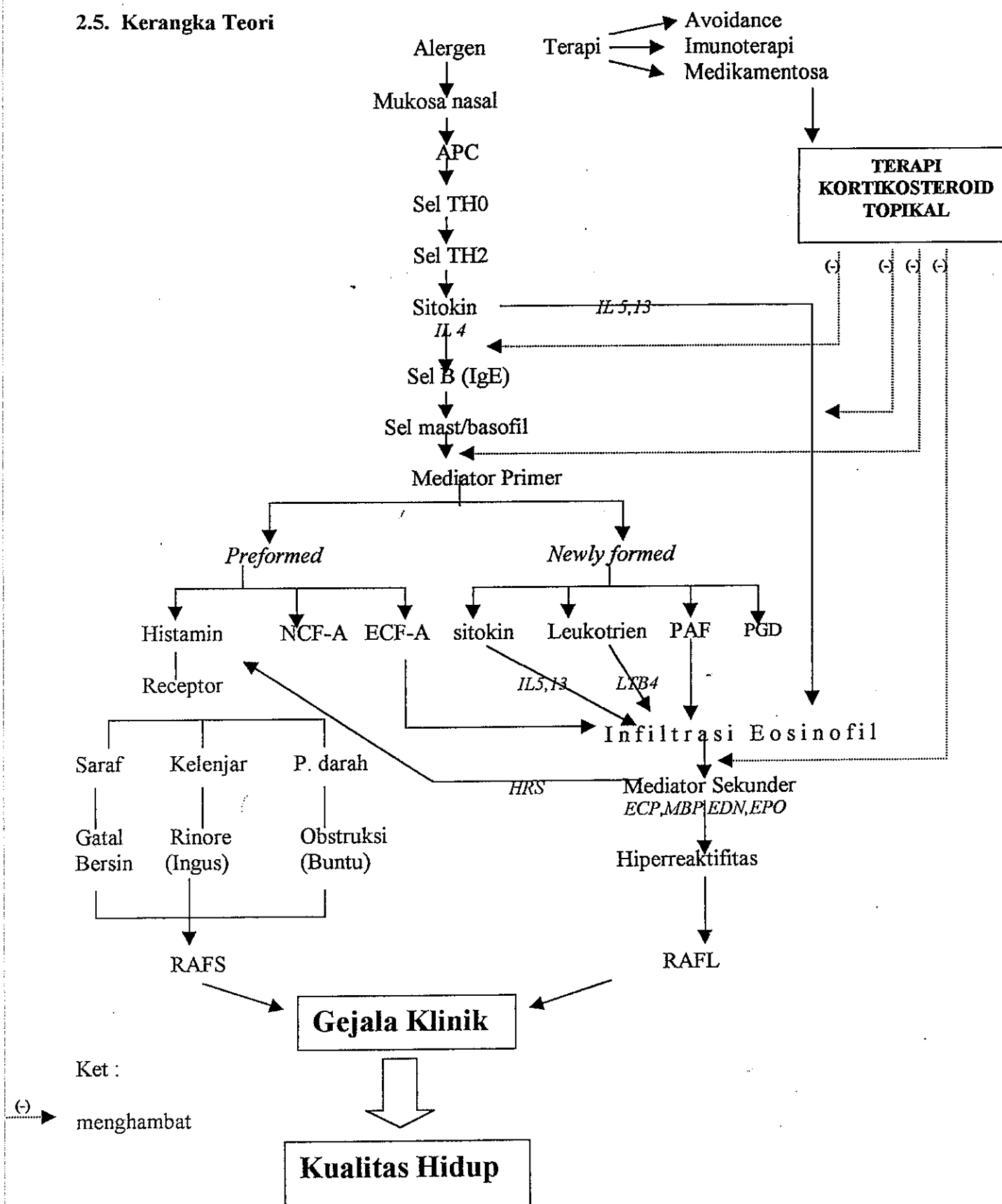
Dalam penatalaksanaan penyakit RA sebagai penyakit kronis yang menjadi tujuan utama terapi adalah peningkatan kesehatan atau meningkatkan kualitas hidup penderita. ⁽³⁶⁾

Untuk mengukur kualitas hidup penderita RA telah dikembangkan di Eropa dan Amerika Serikat dua golongan kuesioner yaitu umum/generik dan spesifik. ⁽⁴¹⁾ Berdasarkan laporan yang ada, kuesioner spesifik penyakit RA ada 2 yaitu *Quality of*

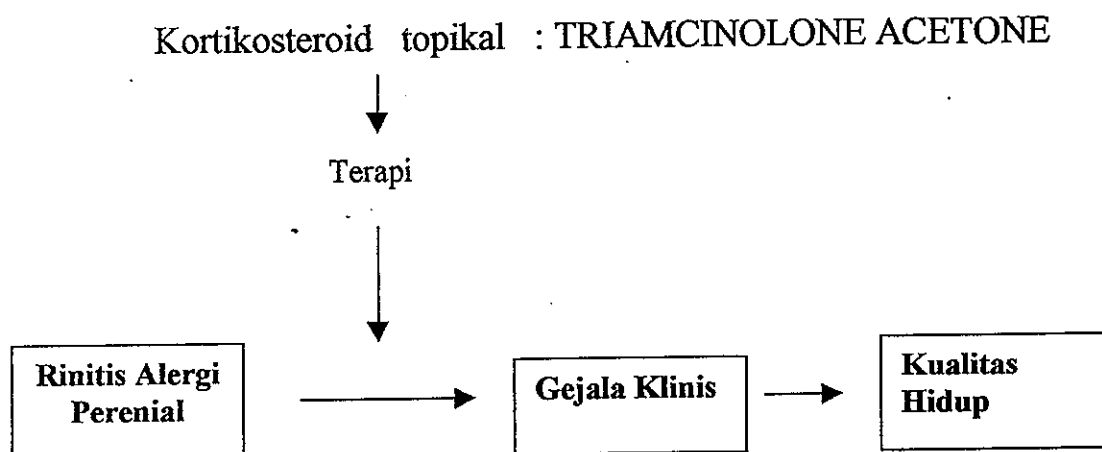
life questionnaire for 12 to 17 years old with Allergic Rhinoconjunctivitis oleh Yuniper, Guyatt dan Dolovich ⁽⁴²⁾ dan *Mc Master University, Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire self administered.* ⁽³⁶⁾

Dalam rangka penelitian ini telah diadaptasi kuesiner dari Yuniper, Guyatt dan Dolovich melalui penelitian pendahuluan dimana terhadap 50 orang penderita RA diberikan 72 pertanyaan yang digolongkan dalam 10 kelompok, tentunya disesuaikan dengan kondisi di Indonesia. Data yang didapatkan kemudian dinilai seperti cara yang dilakukan oleh Yuniper dkk dan sebagai hasilnya didapatkan kuesioner yang mirip dengan kuesioner Yuniper yang terbagi dalam 6 domain. ⁽¹⁰⁾

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



2. 7. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang permasalahan, tinjauan pustaka dan tujuan penelitian diajukan hipotesis sebagai berikut .

“Triamcinolone semprot hidung mempunyai efektifitas yang baik dalam memperbaiki gejala klinik dan meningkatkan kualitas hidup penderita RAP ”.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang lingkup

Ilmu Kesehatan Telinga ,Hidung dan Tenggorok Bagian Alergi

3.2. Waktu dan tempat

Waktu : 2002 – 2003

Tempat : Klinik Kesehatan THT RSUP Dr. Kariadi Semarang

3.3. Jenis Penelitian

Penelitian intervensi tanpa kontrol (Pre dan post test design)

3.4. Populasi dan Sampel

3.4.1. Populasi: Penderita Rinitis Alergi Perennial

3.4.2. Sampel: Penderita Rinitis Alergi yang berobat ke klinik K THT RSUP Dr. KariadiSemarang pada periode penelitian dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.3. Kriteria Inklusi

1. Penderita pria atau wanita berumur 15 - 55 tahun

2. Memenuhi kriteria diagnosis RA sedang / berat persisten (Kriteria WHO,2000)

Gejala : Bersin-bersin

Rinore encer

Hidung buntu

Hidung terasa gatal

Kriteria RA sedang/ berat apabila terdapat satu atau lebih hal dibawah ini:

Gangguan tidur

Gangguan aktifitas sehari-hari

Gangguan sekolah dan bekerja

Persisten : . 4 hari per minggu dan/atau . 4 minggu berturutan.

3. Hasil tes alergi (prick test) positif 3 atau lebih terhadap satu/lebih aeroalergen.
4. Penderita bersedia diikutkan penelitian.
5. Bebas obat kortikosteroid oral (2 minggu) dan topikal (2 hari) serta antihistamin(1 minggu).

3.4.4. Kriteria eksklusi

1. Penderita mempunyai penyakit lain yang mempengaruhi hasil terapi seperti : septum deviasi, sinusitis, polip.
2. Penderita dengan kelainan jantung, paru atau ginjal.
3. Wanita hamil atau menyusui.
4. Sedang menjalani imunoterapi.

3.4.5. Besar Sampel

Besarnya sampel untuk masing-masing kelompok ditentukan dengan rumus "Sample size for a single proportion" yaitu sebagai berikut :

$$N = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{\pi_0 (1 - \pi_0)} + Z_{\beta} \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1)}}{\pi_1 - \pi_0} \right]^2$$

Keterangan :

N = Jumlah sampel

$Z_{\alpha} = 1,96$, $p = 0,05$

$Z_{\beta} = 0,842$, $\beta = 0,2$, power 80%

π_0 = Jumlah proporsi penderita sebelum terapi ditetapkan 0,48 (48% berdasarkan laporan penelitian Kobayashi et al)

π_1 = Jumlah proporsi penderita setelah terapi yang mengalami perbaikan ditetapkan 0,80 (80% berdasarkan laporan penelitian Kobayashi et al)

Dari perhitungan didapatkan $N = 27$. Dengan perhitungan "drop out" 10% maka jumlah seluruh sampel adalah kurang lebih 30.

3.4.6. Cara Sampling :

Purposive sampling dimana penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan digunakan sebagai sampel. Pengambilan sampel akan dihentikan bila jumlah subyek sudah memenuhi besar sampel.

3.5. Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel bebas : Triamcinolone (TAA) semprot hidung 220 ug

3.5.2. Variabel tergantung :

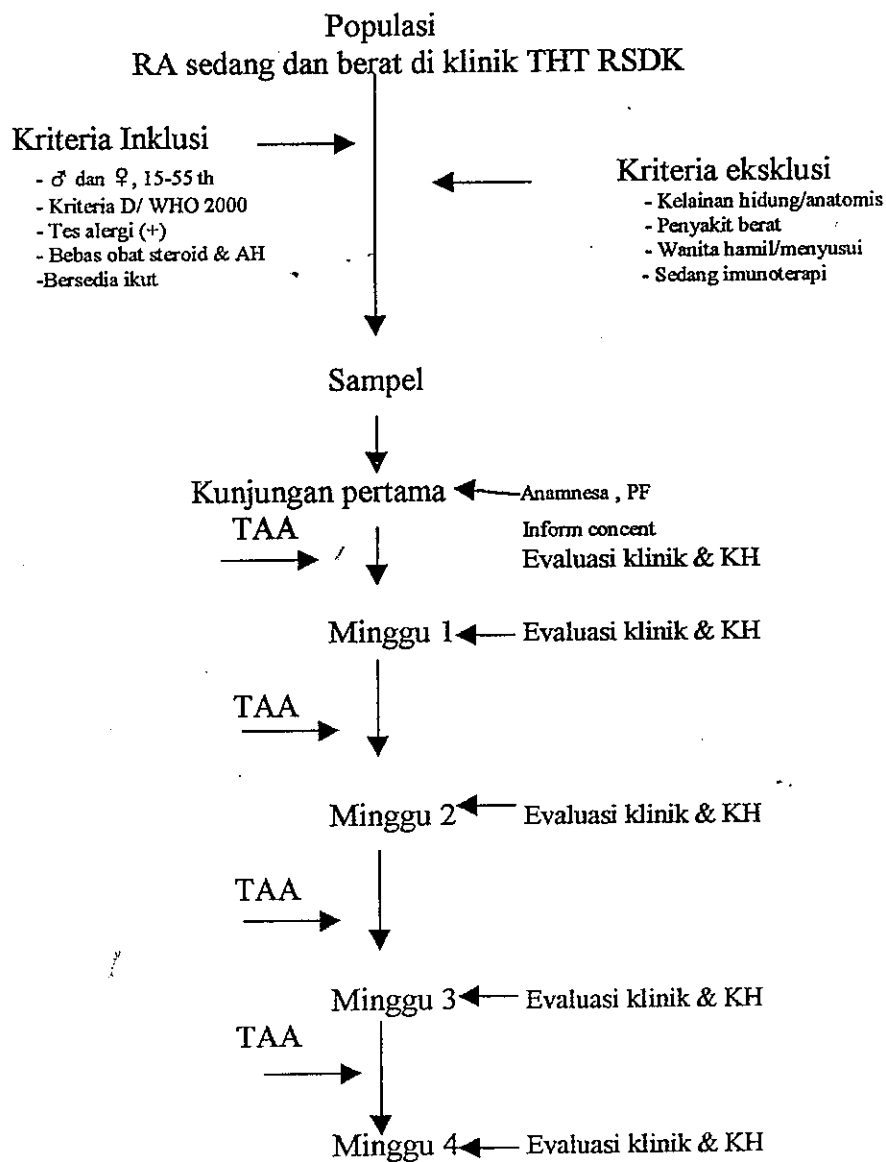
3.5.2.1. Gejala klinik : (Skala ordinal)

- Bersin-bersin
- Rinore encer
- Hidung buntu
- Hidung terasa gatal

3.5.2.2. Kualitas Hidup (skala ordinal)

- Tidur
- Gejala hidung
- Gejala alergi lain
- Masalah praktis
- Aktifitas
- Emosi

3.6. Alur Penelitian :



3.7. Etika

Dilakukan :

- Informed Concent
- Penghentian penelitian apabila

- Pasien menolak melanjutkan penelitian
- Terjadi efek samping obat yang merugikan penderita

3.8. Pengumpulan data dan pengukuran

Pada saat penderita datang ke klinik Alergi THT RSDK dan telah terdiagnosis RA berdasarkan hasil "Prick test" positif 3 atau lebih, penderita diminta untuk mengisi kuesioner gejala klinik dan kualitas hidup. Penderita kemudian pulang dengan diterapi TAA semprot hidung 1 X 220ug/hari sebanyak 2 semprot tiap nostril (55 ug/semprot) dan mengisi kuesioner gejala klinik dan efek samping setiap hari yang disertakan pada penderita saat pulang (selama 7 hari). Setelah 1 minggu penderita diminta kontrol untuk menilai kembali Kualitas hidup dan gejala klinik melalui kuesioner. Evaluasi berjalan selama 4 minggu.

Penilaian gejala klinik dalam penelitian ini menggunakan "skor gejala total" (SGT). SGT merupakan suatu jumlah dari skor gejala yang dinilai pasien untuk : bersin, rinore, rasa gatal hidung, palatum atau tenggorok dan hidung buntu. Masing-masing gejala dinilai berdasarkan 4 skala, yaitu : 0- tidak ada; 1- ringan (gejala tidak mengganggu); 2- sedang (gejala kadang-kadang mengganggu aktifitas harian atau tidur); 3- berat (gejala mengganggu aktifitas harian atau tidur).^(32,43) Penilaian hasil terapi terhadap masing-masing gejala rinitis alergi, diklasifikasikan dalam perbaikan gejala yaitu apabila terdapat pengurangan skor gejala 2/lebih, tetap apabila pengurangan dan penambahan skor sama dengan 1, memburuk bila penambahan skor 2/lebih. Untuk seluruh gejala rinitis alergi, perbaikan apabila terdapat pengurangan

skor lebih dari 5, tetap bila pengurangan dan penambahan skor sama dengan 5 , memburuk bila penambahan skor lebih dari 5. ^(11,14)

Penilaian kualitas hidup menggunakan skor dari kuesioner dengan 5 skala untuk menilai 6 domain kualitas hidup yaitu tidur, gejala hidung, gejala alergi lainnya, masalah praktis, aktifitas dan emosi. Untuk 5 domain pertama perincian skor adalah sebagai berikut, 0 tidak ada keluhan, 1-keluhan ringan tidak mengganggu, 2-keluhan sedang (mengganggu tapi tidak mengurangi aktifitas), 3-keluhan sedangberat (mengurangi aktifitas), 4-keluhan berat(gangguan aktifitas dan atau tidur). Sedangkan untuk domain emosi 0-tidak pernah, 1-sangat jarang, 2-jarang, 3-agak sering, 4-sering sekali/selalu.

Penilaian hasil terapi terhadap masing-masing domain kualitas hidup , untuk perbaikan kualitas hidup apabila terdapat perbedaaan pengurangan skor 2/lebih, tetap bila pengurangan dan penambahan skor sama dengan 1 , memburuk bila penambahan skor 2/lebih. Untuk seluruh domain KH , perbaikan apabila terdapat perbedaaan pengurangan skor lebih dari 6, tetap bila pengurangan dan penambahan skor sama dengan 6 , memburuk bila penambahan skor lebih dari 6. ⁽⁴⁴⁾

3.9. Anallisis Data

- Persiapan data : 1. Data cleaning, 2. Data coding, 3. Tabulasi, 4. Data entry.
- Analisis :
 1. Analisis Deskriptif :

- variabel dengan skala kategorial dinyatakan dalam distribusi frekwensi dan %
- variabel dengan skala kontinyu dinyatakan dalam rerata dan SD

2. Uji Hipotesis

- Tujuan untuk mengetahui perbedaan skor secara klinis dan kualitas hidup sebelum, selama dan sesudah terapi
- Analisis yang digunakan :
 - Uji non parametrik dari Friedman (oleh karena skor mulai dari 0 s/d 4 dan pemeriksaan dilakukan selama 4 minggu).
Dan dilanjutkan dengan uji Wilcoxon.
 - Beda skor preteatment dengan post treatment dengan uji Wilcoxon.

3. Analisis Survival

Untuk melihat waktu terjadinya perubahan klinik pada penderita.

4. Analisis korelasi Spearman untuk melihat korelasi Gejala klinik dan KH.
5. Derajat kemaknaan apabila $p < 0,05$.

3.10. Definisi operasional

3.10.1. Rinitis alergi :

Rinitis alergi merupakan inflamasi pada mukosa hidung akibat reaksi hipersensitifitas yang diperantarai Ig E (Gell & Comb tipe I) ^(1,2,3) Rinitis alergi Perennial (RAP) : Rinitis alergi yang terjadi sepanjang tahun akibat paparan alergen hirupan seperti debu rumah, debu kutu, serpih kulit, hewan peliharaan (kucing, anjing, kuda). ^(2,18)

3. Gejala Klinik Rinitis alergi : Merupakan kumpulan gejala Rinitis alergi berupa hidung buntu, beringsus, bersin dan gatal. ^(2,3,4) Dinilai dengan SGT (Skor Gejala Total) yaitu skor gejala klinik Rinitis alergi yang dinilai oleh pasien dengan 4 skala (0-3). ^(22,43)

4. Kualitas hidup :

Kualitas hidup merupakan suatu konsep tentang satu kumpulan aspek fisik, psikologik, sosial dan fungsional pada kehidupan orang sehat atau sakit. ⁽³⁵⁾ Dinilai dengan skor Kualitas Hidup yaitu 6 domain kualitas hidup (tidur, gejala hidung, gejala alergi lainnya, masalah praktis, aktifitas dan emosi) dinilai dengan 4 skala (0-3), kecuali domain emosi dengan 5 skala (0-4). ⁽⁴⁴⁾

5. Triamcinolone acetoneide

Tramcinolone acetoneide merupakan salah satu sediaan kortikosteroid topikal dalam bentuk semprot hidung dengan dosis 220ug /hari (55 ug/semprot). ⁽¹¹⁾

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

4.1.1 Kriteria subyek penelitian

Jumlah penderita rinitis alergi yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah 31 orang, yang terdiri atas pria 13 orang (41,95) dan wanita 18 orang (58,1%). Rerata umur penderita 27,6 tahun ($SD=7.88$) dengan umur terendah 16 tahun dan tertua adalah 43 tahun. Berat badan rata-rata adalah 54,5 kg ($SD=7,08$) dengan rentang 44 kg s/d 70 kg. Tinggi badan rata-rata 159.5 cm ($SD=7,22$) dengan rentang 145 cm s/d 180 cm.

Tingkat pendidikan subyek penelitian terbanyak adalah tamat SMA 17 orang (54,8%), tamat perguruan tinggi 12 orang (38,7%), tamat SMP 1 orang (3,2%) dan tamat SD 1 orang (3,2%). Lihat tabel 1.

4.1.2 Karakteristik penyakit yang diderita

Keluhan alergi paling mengganggu adalah buntu hidung yang dirasakan 19 orang (61,3%), Rinore dikeluhkan oleh 5 orang (16,1%), keluhan bersin-bersin dirasakan oleh 5 orang (16,1%) dan keluhan gatal-gatal dirasakan oleh 2 orang (6,5%).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian dan penyakit yang diderita

Variabel	
	Rerata tabel (SD)
Umur (tahun)	27,6 (7,88)
Berat Badan (kg)	54,5 (7,08)
Tinggi badan (cm)	159,6 (7,22)
	n (%)
Jenis kelamin	
1. Pria	13 (41,9)
2. Wanita	18 (58,1)
Pendidikan	
1. SD	1 (3,2)
2. SMP	1 (3,2)
3. SMA	17 (54,8)
4. Perguruan Tinggi	12 (38,7)
Keluhan alergi yang paling mengganggu	
1. buntu	19 (61,3)
2. Ingus	5 (16,1)
3. Bersin	5 (16,1)
4. Gatal	2 (6,5)
	Rerata tabel (SD)
Lama keluhan (tahun)	5.4 (5.26)
Kekerapan (jam)	2.3 (1.09)
Frekuensi (hari/minggu)	6.5 (1.09)

Rerata lama keluhan yang dirasakan oleh penderita adalah 5,4 tahun ($SD=5,26$) dengan rentang 6 bulan s/d 18 tahun. Lama serangan rhinitis alergi rata-rata 2,3 jam setiap kali serangan ($SD=1,09$) dengan rentang 15 menit s/d 4 jam.

Kekerapan serang rinitis alergi rata-rata adalah 6,5 hari/minggu ($SD=0,85$) dengan rentang 5 hari s/d 7 hari dalam seminggu.

Adanya keluhan penyakit karena alergi lainnya dijumpai pada 15 orang penderita dengan perincian menderita asma sebanyak 5 orang (16,1%), alergi makanan sebanyak 3 orang (9,7%), urtikaria sebanyak 2 orang (6,5%), alergi obat sebanyak 2 orang (6,5%), gabungan antara asma dengan urtikaria sebanyak 2 orang (6,5%), gabungan urtikaria dan obat 1 orang (3,2 %).

Riwayat alergi dalam keluarga dijumpai pada 19 orang, dengan perincian riwayat alergi pada bapak atau ibu sebanyak 7 orang (22,6%), pada kakak atau adik sebanyak 7 orang (22,6%), gabungan kakak/adik, bapak/ibu sebanyak 2 orang (6,5%), pada kakak/adik, kakek/nenek sebanyak 3 orang (9,7%), gabungan orang tua, kakek/nenek sebanyak 1 orang (3,2%), gabungan saudara, orang tua dan kakek/nenek sebanyak 2 orang (6,5%). Lihat tabel 1.

Jenis alergen pada tes kulit pada subyek penelitian ditampilkan pada tabel 2.

Pada tabel 2 tampak bahwa alergen yang terbanyak adalah Tungau debu rumah (TDR) (71,0%) sedangkan yang paling sedikit adalah ayam dan padi yang masing 3,2%.

Tabel 2. Jenis alergen dari hasil test kulit pada subyek penelitian (n=31)

Alergen Pada Test Kulit	n	(%)
Tungau debu rumah (TDR)	22	71,0
Debu rumah	19	61,3
Serpihan kulit manusia	17	54,8
Anjing	14	45,2
Kecoa	14	45,2
Kucing	6	19,4
Kuda	3	9,7
Jagung	3	9,7
Ayam	1	3,2
Padi	1	3,2

4.1.3. Skor Gejala Total (SGT)

Rerata SGT pada subyek penelitian dari nilai dasar (minggu ke-0) sampai dengan minggu ke-IV ditampilkan pada tabel 3..

Tabel 3. Rerata SGT dari nilai dasar (minggu ke 0) sampai dengan minggu ke-IV

Gejala total	Nilai dasar Rerata (SD)	Minggu			
		I Rerata (SD) % perbaikan	II Rerata (SD) % perbaikan	III Rerata (SD) % perbaikan	IV Rerata (SD) % perbaikan
Bersin	2,6 (0,62)	1,0 (0,62) * 61,5	0,7 (0,62) ¶ 73,1	0,6 (0,62) § 76,9	0,3 (0,62) † 88,5
Rinore	2,5 (0,57)	1,2 (0,57) * 52	0,7 (0,57) ¶ 72	0,6 (0,57) § 76	0,3 (0,57) † 88,0
Buntu hidung	2,7 (0,64)	1,2 (0,64) * 55,6	0,7 (0,64) ¶ 74,1	0,6 (0,64) § 77,8	0,4 (0,64) † 85,2
Gatal Hidung	2,1 (0,89)	0,9 (0,89) * 57,1	0,5 (0,89) ¶ 76,2	0,4 (0,89) § 80,9	0,2 (0,89) † 90,5
Gatal Mata	1,7 (1,11)	0,7 (1,11) * 58,8	0,4 (1,11) ¶ 76,5	0,2 (1,11) § 88,2	0,1 (1,11) □ 94,1
Total	10,8 (3,25)	4,5 (3,25) * 58,3	2,3 (3,25) ¶ 78,7	1,8 (3,25) § 83,3	0,9 (3,25) † 91,7

* = bermakna ($p < 0.05$), Nilai dasar vs mg I

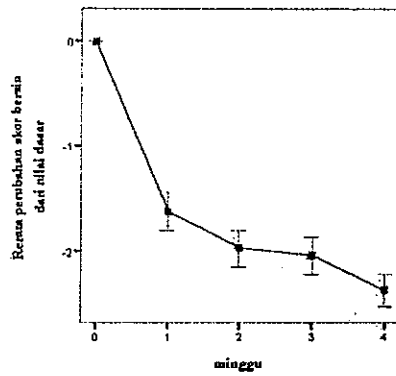
¶ = bermakna ($p < 0.05$), Mg I vs Mg II

† = bermakna ($p < 0.05$), Mg III vs Mg IV

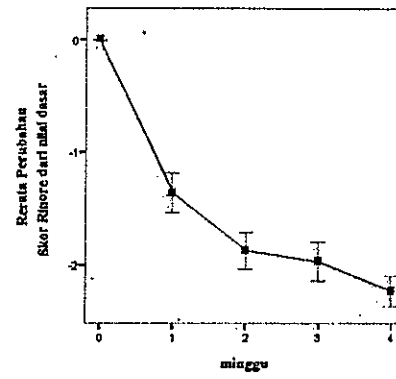
§ = tidak bermakna ($p > 0.05$), Mg II vs Mg III

□ = tidak bermakna ($p > 0.05$), Mg III vs Mg IV

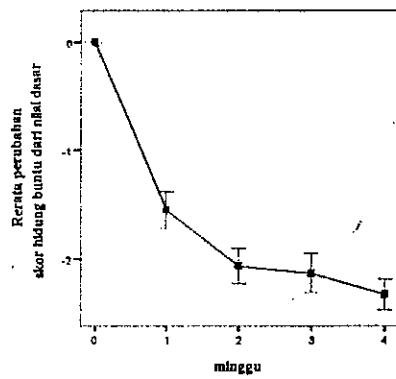
Pada tabel 3 tampak adanya penurunan rerata SGT total dan SGT masing-masing gejala dari minggu ke-I sampai dengan akhir penelitian yaitu minggu ke-IV. Penurunan yang nyata sudah tampak pada minggu pertama. Pada SGT masing-masing gejala dan SGT total, sejak terapi sampai dengan minggu ke-IV berkurang bermakna ($p < 0.001$, Uji non-parametrik Friedman).



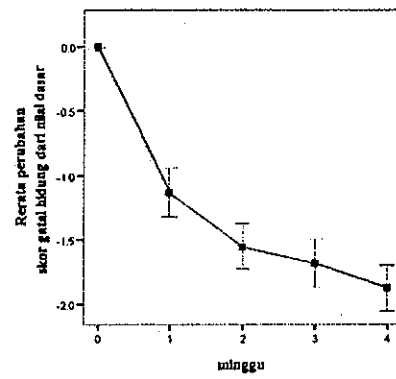
Gambar a.



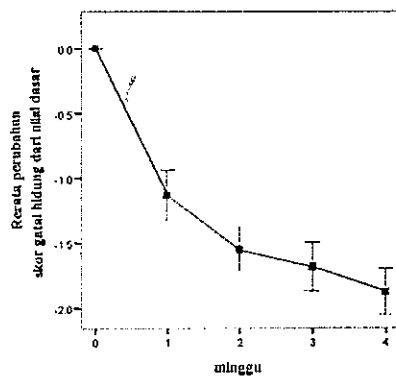
Gambar b.



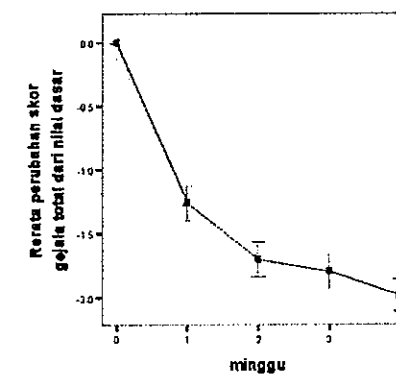
Gambar c.



Gambar d.



Gambar e.



Gambar f.

Gambar 1. Perubahan rerata SGT mingguan untuk :

a.Bersin, b.Rinsore, c.Buntu hidung, d.Gatal Hidung, e.Gatal Mata, f.Total

Perubahan rerata SGT masing-masing gejala dan SGT total tampak lebih jelas pada gambar 1. Gambar 1 menunjukkan perubahan SGT berturut-turut untuk gejala bersin, rinore, buntu hidung, gatal hidung, gatal mata dan total mingguan. Pada gambar tersebut tampak jelas adanya penurunan yang nyata SGT masing-masing gejala dan total pada minggu I. Perubahan yang bermakna juga tampak pada minggu ke-III dan ke-IV. Pada minggu ke-II juga tampak adanya penurunan SGT, meskipun secara statistik penurunannya tidak bermakna.

4.1.4 Skor Kualitas Hidup

Domain yang digunakan untuk mengukur kualitas hidup penderita adalah :

1. Domain aktivitas
2. Domain adanya gejala alergi lain
3. Domain emosi
4. Domain gejala hidung
5. Domain Masalah praktis dan
6. Domain tidur.

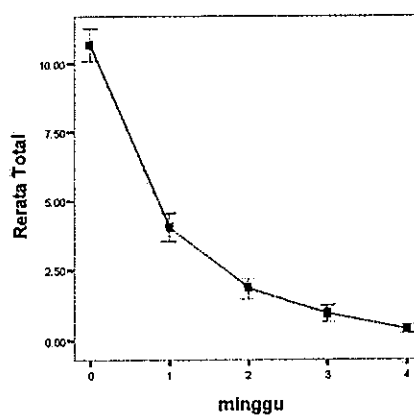
Rerata skor mingguan dari minggu 0 s/d IV ditampilkan pada tabel 4.

Terlihat perbaikan skor terlihat sejak minggu I hingga minggu ke IV terapi secara bermakna ($p < 0,001$, Uji non parametrik Friedman)

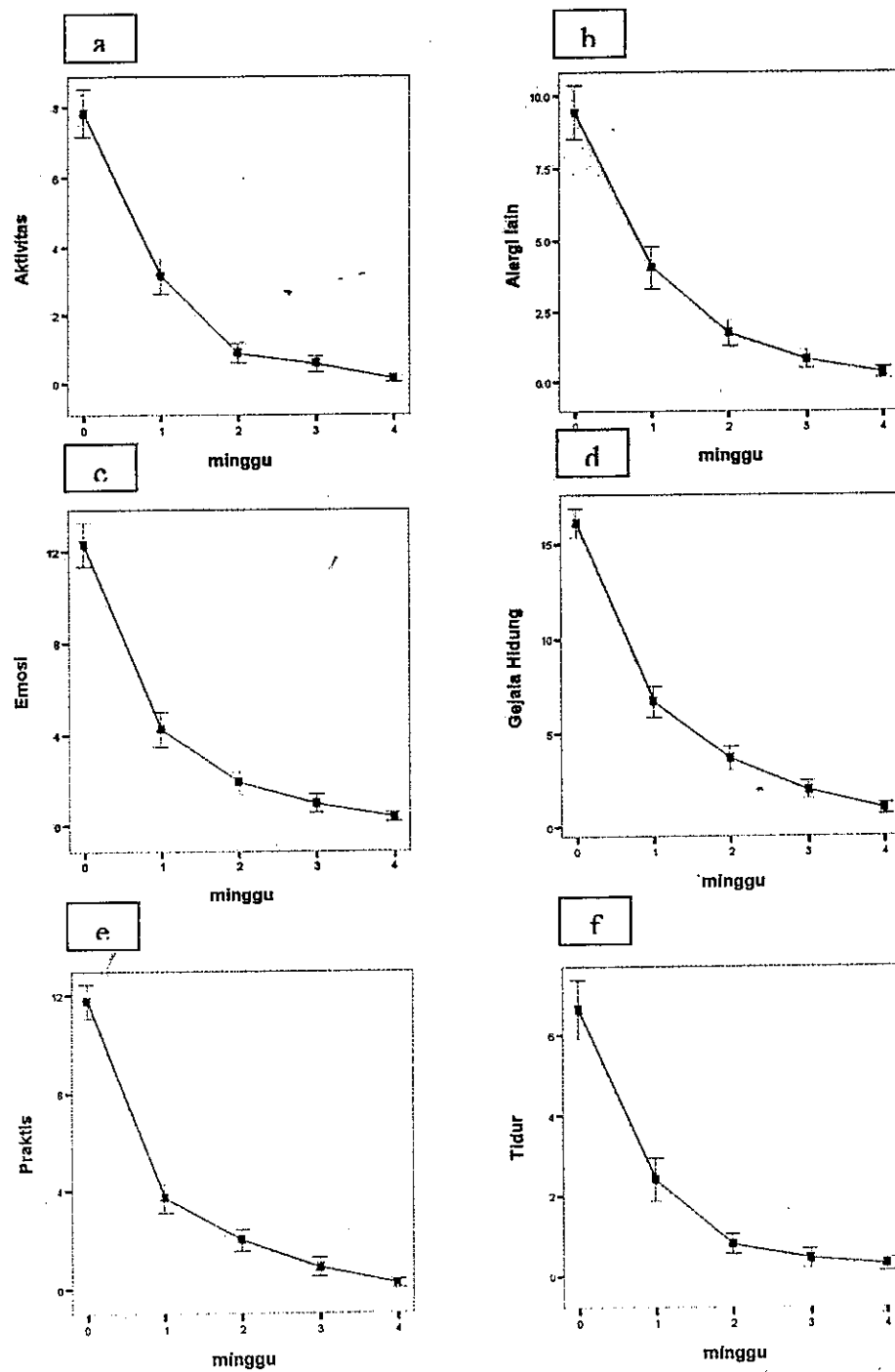
Tabel 4. Rerata skor Kualitas hidup dari nilai dasar (minggu ke0) s/d minggu ke-IV (n=31).

Domain	Minggu				
	0	I	II	III	IV
Kualitas Hidup	Rerata (SD)	Rerata (SD)	Rerata (SD)	Rerata (SD)	Rerata (SD)
		% perbaikan	% perbaikan	% perbaikan	% perbaikan
Aktivitas	7.8 (3.80)	3.1 (2.87)	0.9 (1.51)	0.6 (1.23)	0.1 (0.56)
		60,3	88,5	92,3	98,7
Alergi lain	9.5 (5.17)	4.1 (4.13)	1.7 (2.54)	0.8 (1.87)	0.4 (1.08)
		56,8	82,1	91,6	95,8
Emosi	12.3 (5.37)	4.2 (4.24)	1.9 (3.12)	1.0 (2.21)	0.4 (1.14)
		65,9	84,6	91,9	96,7
Gejala Hidung	16.2 (4.12)	6.7 (4.56)	3.7 (3.46)	2.0 (2.69)	1.0 (1.70)
		58,6	77,2	87,7	93,8
Praktis	11.7 (3.78)	3.7 (3.40)	2.0 (2.46)	0.9 (2.22)	0.2 (0.96)
		68,4	82,9	92,3	98,3
Tidur	6.7 (4.07)	2.4 (3.02)	0.8 (1.38)	0.5 (1.23)	0.3 (0.90)
		64,1	88,1	92,9	95,5
Rerata Total	10.7 (3.32)	4.0 (2.93)	1.8 (2.06)	0.9 (1.75)	0.4 (0.82)
		62,6	83,2	91,6	96,3

Gambar perubahan rerata skor total kualitas hidup ditampilkan pada gambar 2.



Gambar 2. Perubahan rerata skor kualitas hidup total mingguan



Gambar 3. Perubahan rerata skor kualitas hidup masing-masing domain mingguan, a. aktifitas, b. alergi lain, c. emosi, d. gejala hidung, e masalah praktis f tidur

Pada gambar 3 terlihat penurunan skor KH sejak minggu I hingga minggu ke IV untuk semua domain KH dan KH total. Penurunan skor KH disini berarti adanya perbaikan atau peningkatan KH penderita. Penurunan skor KH tampak paling nyata pada minggu I dan diikuti penurunan pada minggu II, yang bermakna dibandingkan minggu sebelumnya. Sedangkan pada minggu ke III dan IV terlihat juga penurunan skor namun tidak bermakna dibanding minggu sebelumnya.

4.1.5. Korelasi antara Skor Gejala Total dengan Kualitas hidup

Hasil uji statistik dengan Uji korelasi dari Spearman menunjukkan adanya korelasi amat baik ($r=0.8$) antara penurunan gejala klinis dengan perbaikan kualitas hidup ($p < 0.001$). Hal ini berarti semakin berkurang gejala klinis maka kualitas hidup penderita akan semakin bertambah baik.

4.1.6. Efek Samping

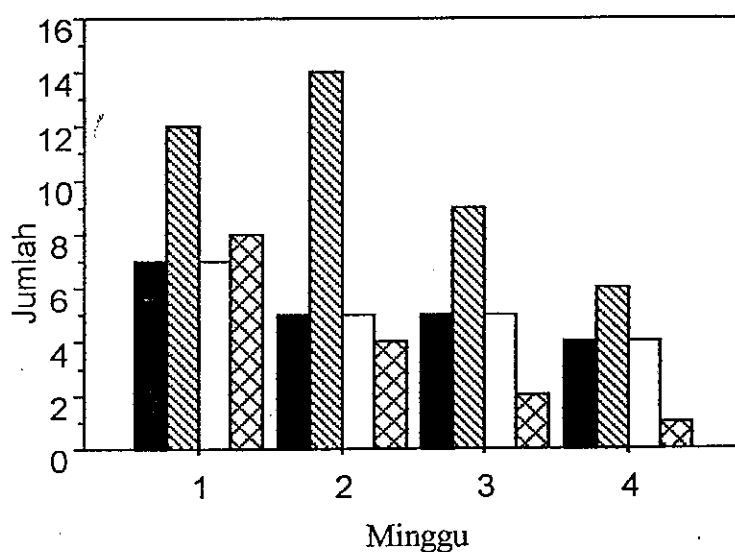
Efek samping yang dialami pasien ditampilkan pada tabel 5. Data pada tabel menunjukkan proporsi jumlah penderita yang mengalami efek samping rasa kering pada mukosa, gatal, krusta ataupun rasa sakit adalah lebih kecil dibanding dengan yang tidak mengalami efek samping. Jumlah pasien yang mengalami efek samping juga menurun sesuai dengan waktu, dimana jumlah penderita yang mengalami efek samping pada akhir penelitian adalah lebih sedikit dibanding pada awal penelitian. Walaupun demikian perbedaan tersebut secara statistik adalah tidak bermakna.

Tabel 4. Distribusi frekuensi efek yang timbul pada subyek penelitian

Minggu										p*
Efek samping	I		II		III		IV			
Kering	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
• Tidak ada	24	(77.4)	26	(83.9)	26	(83.9)	27	(87.1)	0.8	
• Ada	7	(22.6)	5	(16.1)	5	(16.1)	4	(12.9)		
Gatal										
• Tidak ada	19	(61.3)	17	(54.8)	22	(71.0)	25	(80.6)	0.1	
• Ada	12	(38.7)	14	(45.2)	9	(29.0)	6	(19.4)		
Krusta										
• Tidak ada	24	(77.4)	25	(83.3)	26	(83.9)	27	(87.1)	0.8	
• Ada	7	(22.6)	5	(16.7)	5	(16.1)	4	(12.9)		
Sakit										
• Tidak ada	23	(74.2)	27	(87.1)	29	(93.5)	30	(96.8)	0.03	
• Ada	8	(25.8)	4	(12.9)	2	(6.5)	1	(3.2)		

* Uji χ^2

Jumlah kasus dengan efek samping ditampilkan pada gambar 4.



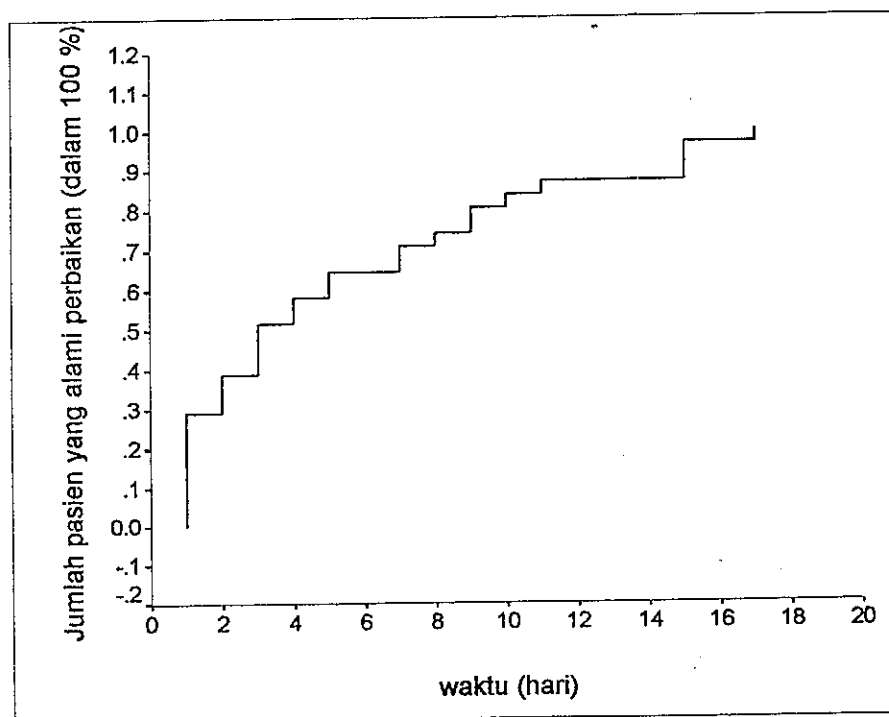
Gambar 4. Diagram batang jumlah kasus dengan efek samping pengobatan.

Keterangan: ■ = kering, ▨ = gatal, □ = krusta, ▩ = sakit

Data pada gambar 4 menunjukkan secara umum efek samping yang banyak dijumpai adalah rasa gatal, selanjutnya adalah rasa kering, krusta dan rasa nyeri. Pada gambar 4 tampak jumlah kasus dengan efek samping gatal sedikit meningkat pada minggu ke-II, tetapi jumlahnya terus menurun sampai dengan minggu ke-IV. Untuk efek samping lainnya menunjukkan adanya penurunan jumlah kasus yang mengalami efek samping.

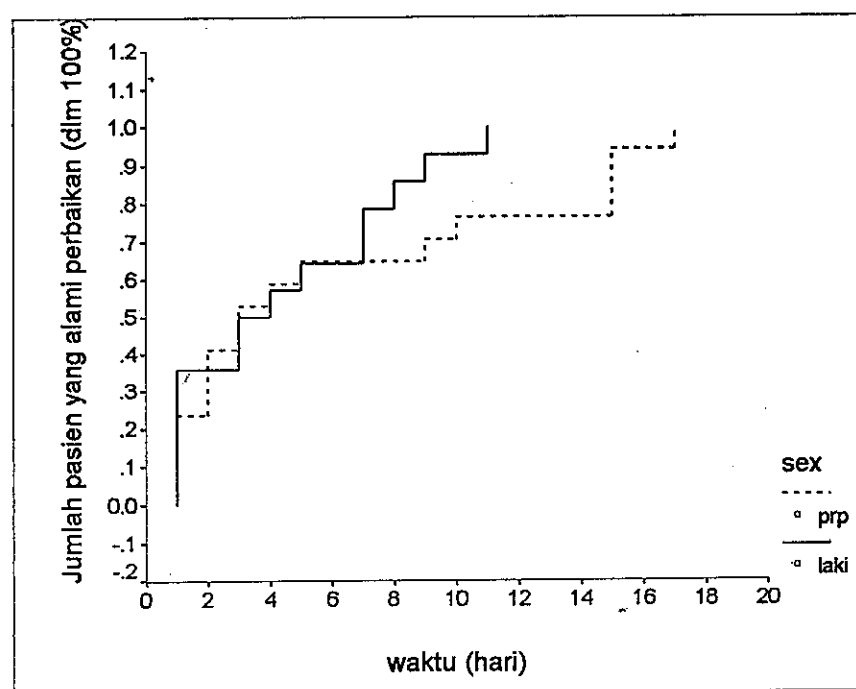
4.1.7. Proporsi penderita yang mengalami perbaikan gejala klinis

Jumlah pasien yang mengalami perbaikan ditampilkan pada gambar 5. Gambar 5 merupakan diagram analisa kesintasan (*survival analysis*) dari penderita yang mengalami perbaikan sesuai dengan lama pasien dalam pengobatan.



Gambar 5. Diagram *Survival Analysis* Kaplan Meier perubahan proporsi harian penderita yang alami perbaikan

Dari gambar 5 tampak bahwa pada hari 1 telah terjadi perbaikan pada 29 % penderita dan terus berlanjut hingga sekitar lebih dari 1/2 proporsi penderita mengalami perbaikan pada hari ke 3 (terjadi perbaikan pada 53% penderita). Seluruh penderita (100%) mengalami perbaikan pada hari ke 17.



Gambar. 6. Diagram *Survival Analysis* Kaplan Meier perubahan harian proporsi penderita berdasarkan jenis kelamin yang alami perbaikan

Diagram 6 menunjukkan proporsi penderita yang alami perbaikan berdasarkan jenis kelamin. Terlihat perbaikan proporsi pada laki-laki lebih cepat terjadi dibandingkan wanita, walaupun pada hari ke 1 terapi kedua jenis kelamin telah terjadi perbaikan. 50% penderita yang alami perbaikan sama-sama terjadi pada hari ke 3. Sedang seluruh penderita (100%) yang alami perbaikan pada laki-laki terjadi pada hari ke 11 dan pada wanita terjadi lebih lambat pada hari ke 17.

4.2. Pembahasan

Penelitian disini membuktikan efektifitas klinik TAA (Triamcinolone acetonide) semprot hidung pada pemakaian dosis tunggal 220 ugr/hari pada penderita RAP (Rinitis alergi perenial) persisten sedang-berat. Penelitian ini dilakukan pada 31 penderita RAP dengan gejala rinitis kronik (dimana terjadi keluhan alergi > 1 tahun) dengan ditunjukkan adanya riwayat RAP rata-rata 5,4-tahun. Sebanyak 65% penderita menunjukkan gejala RAP berat, sedangkan sisanya 35% penderita dengan gejala RAP sedang. Gejala RAP yang persisten ditunjukkan dari gejala RAP dialami penderita rata-rata 6,5 hari dalam 1 minggu dan rata-rata riwayat RAP 5,4 tahun, yang sesuai dengan kriteria RAP persisten dari WHO adalah >4 hari/minggu dan/atau >4 minggu berturut-turut.^(22,40) Sedangkan kriteria RAP berupa gejala yang didapat sekurang-kurangnya 1 jam/hari dengan 2 atau lebih gejala RA berupa hidung buntu, rinore dan bersin/gatal hidung serta *skin prick test* positif terhadap aeroalergen.⁽²⁾ Pada penelitian disini gejala rata-rata sekitar 2,5 jam /hari dengan 2 gejala RA didapatkan pada 1 penderita (3,2 %) dan dengan semua gejala pada 30 (96,8%) penderita.. Hasil *skin prick test* yang terutama adalah positif terhadap tungau debu rumah (TDR) pada 71,0% penderita, diikuti debu rumah, serpihan kulit manusia, dan pada anjing/kecoa masing-masing 61,3%, 54,8%, dan 45,2%.

Keluhan utama yang paling banyak dikeluhkan adalah buntu hidung pada 61,3% penderita dan keluhan lainnya berupa rinore atau bersin dikeluhkan masing-masing oleh 16,3% penderita dan hanya 6,9% penderita mengeluh gatal sebagai keluhan utamanya. Keluhan buntu ini sebenarnya sesuai dengan gejala pada RAFL (reaksi alergi fase lambat) dari perjalanan RAP, yang terjadi karena paparan alergen terus menerus sehingga rinitis alergi disini berjalan kronis dan RA berlanjut dari RAFS (reaksi alergi fase segera)

menjadi RAFL dengan gejala buntu hidung yang dominan juga terjadi hiperreaktivitas hidung terhadap paparan yang spesifik maupun tidak spesifik.

Pemberian TAA 220 ug/hari pada penelitian disini ternyata dapat mengatasi semua gejala RAP termasuk rinore, buntu hidung, bersin, gatal sejak minggu pertama pengobatan. Dalam satu minggu tersebut ternyata didapatkan 9 orang (29,0%) yang mengalami perbaikan pada hari ke 1 dan efektifitas ini tampak terus berlangsung secara progresif, dimana pada hari ke 3 pengobatan terjadi perbaikan pada 53,0% penderita. Pada minggu ke III yaitu hari ke 17 terdapat perbaikan secara klinis pada semua penderita. Sedangkan untuk perbaikan gejala klinik dari SGT total dan SGT masing-masing gejala (buntu hidung, rinore, bersin, gatal hidung dan mata) menunjukkan perubahan progresif pada minggu I dan perubahan masih terus berlangsung hingga akhir pengobatan pada minggu ke IV. Hal ini menunjukkan bahwa 1 minggu pertama pengobatan adalah waktu dimana terjadi perbaikan yang paling besar dan setelah minggu pertama, pengobatan perlu terus dilakukan untuk mendapatkan hasil perbaikan klinis yang maksimal (karena setelah 1 minggu walaupun perubahan tidak sebesar seperti pada minggu I namun disini tetap terjadi perubahan klinik dengan bertambahnya waktu). Penjelasan hasil di atas menunjukkan perubahan-perubahan yang terjadi di hidung pada terapi TAA bervariasi mulai 1-17 hari setelah terapi. Setelah hari ke 17 terapi perlu terus dilanjutkan untuk mempertahankan hasil dan mendapatkan perbaikan klinis yang maksimal.

Dari penelitian terdahulu digambarkan perbaikan 65-80% gejala pada minggu I pengobatan.⁽¹¹⁾ Sedangkan penelitian disini perbaikan SGT total pada minggu I terlihat lebih rendah yaitu sebesar 58,3% walaupun demikian perubahan tersebut bermakna

($p < 0,001$). Perbaikan SGT total pada minggu I ini berlangsung terus hingga akhir pengobatan pada minggu ke IV, sedangkan perubahan progresif hanya terlihat pada minggu ke I. Pada minggu berikutnya terlihat perubahan namun tidak progresif dengan besarnya perbaikan gejala klinik berturut-turut sejak minggu 1 hingga ke IV adalah 58,3%, 78,7%, 83,3% dan 91,7%.

Pada minggu ke IV perubahan SGT total dari nilai dasar sebesar 2,0 (SGT total awal sebesar 2,2 dan SGT total akhir penelitian pada minggu ke IV sebesar 0,2). Perubahan SGT total minggu ke IV dari nilai dasar sebesar 2,0 ini menunjukkan adanya perbaikan gejala sebesar 91,7%. Hal ini ditunjukkan dengan perubahan keluhan RA menjadi ringan/SGT total 0,2 (SGT 0-1,0=keluhan ringan, 1,1-2,0=keluhan sedang, 2,1-3,0=keluhan berat) di akhir penelitian (minggu ke IV) dari sebelumnya pada awal penelitian dengan keluhan RA berat (dengan SGT total 2,2). Perubahan gejala klinik menjadi keluhan ringan telah terjadi sejak minggu I pengobatan.

Untuk masing-masing gejala klinik sama halnya dengan SGT total terjadi perubahan progresif pada minggu I yang bermakna ($p < 0,001$) baik untuk buntu hidung, bersin, rinore, dan gatal dan terus berlangsung pada minggu berikutnya. Dari masing-masing gejala klinik pada awal penelitian (SGT nilai dasar) untuk ke 4 gejala klinik (buntu hidung, rinore, bersin, gatal hidung) menunjukkan gejala berat namun untuk gejala mata menunjukkan gejala sedang. Setelah 4 minggu terapi TAA menunjukkan adanya perbaikan gejala menjadi ringan untuk ke 5 gejala tersebut. Perbaikan gejala klinik pada minggu ke IV pada penelitian disini agak berbeda dari penelitian sebelumnya yang paling besar perbaikannya pada bersin diikuti rinore dan buntu hidung. (1,44,45) Penelitian disini perbaikan gejala klinik akhir penelitian (minggu ke IV) paling besar

pada gatal baik gatal mata dan hidung dengan perbaikan 94,1% untuk gatal mata dan 90,5% untuk gatal hidung, diikuti dengan perbaikan gejala lainnya yaitu 88,5% perbaikan gejala untuk bersin, 88,0% untuk rinore dan terakhir 85,2% untuk buntu hidung.

Keluhan mata pada penderita disini terutama berupa gatal mata ternyata didapatkan perbaikan dengan TAA semprot hidung seperti penelitian terdahulu pada RAM (rinitis alergi musiman) yang terjadi perubahan SGT gatal mata dari nilai dasar pada minggu ke II sebesar 0,9. Sedangkan disini untuk gatal mata yang dialami oleh 80,6% penderita terjadi perubahan SGT gatal mata dari nilai dasar yang lebih tinggi pada minggu ke II yaitu sebesar 1,3, sehingga perubahan ini bagi penderita lebih jelas dibandingkan penelitian sebelumnya. Perbaikan ini sebenarnya sudah mulai terlihat sejak minggu I dan bertambah ringan hingga minggu ke IV. Mekanisme yang pasti terjadinya perbaikan klinis pada gatal mata sebenarnya kurang jelas diketahui, namun ada beberapa kemungkinan terjadinya perbaikan pada mata disini yaitu adanya absorpsi sistemik dari pemberian lokal, namun dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya memperlihatkan mekanisme absorpsi ini tidak bermakna jumlahnya dan jauh dari efek sistemik yang merugikan. Kemungkinan lainnya adanya bias penderita terhadap perbaikan gejala klinik yang nyata terhadap gejala RA sehingga mempengaruhi penilaian terhadap perubahan gejala gatal mata.(1)

Hasil terapi TAA terhadap gejala klinik RAP secara keseluruhan menunjukkan adanya perbaikan klinik yang bermakna sejak minggu I setelah pengobatan.. Perbaikan gejala ini dimungkinkan karena adanya efek kortikosteroid topikal (semprot hidung) di dalam menekan reaksi inflamasi yang terjadi pada RAFL dan menekan pelepasan mediator dari sel mast, basofil, dan sel limfosit. Salah satunya menurunkan mediator yang

menyebabkan infiltrasi eosinofil pada inflamasi alergi dan berakibat penurunan jumlah eosinofil yang terdapat pada mukosa hidung. Seperti diketahui bahwa eosinofil memegang peranan penting pada proses inflamasi pada RAFL. Telah dibuktikan hubungan adanya eosinofil yang melepaskan MBP, EDN, EPO dan ECP dengan kerusakan membran epitel hidung, sehingga meningkatkan hiperreaktivitas mukosa hidung dalam memicu gejala RA dan menimbulkan reaksi inflamasi alergi yang kronik. ^(27,29) Kortikosteroid juga secara lokal menekan sel-sel yang berperan dalam proses inflamasi di mukosa hidung selain eosinofil seperti APC, makrofag, limfosit, sel mast, basofil dan struktur sel di mukosa hidung, endotel kapiler dan sel kelenjar. ⁽²³⁾ Dengan demikian TAA sebagai kortikosteroid topikal dapat menekan jumlah eosinofil dan sel-sel inflamasi pada RA dan akhirnya akan menekan gejala RA seperti yang terlihat pada akhir penelitian disini menunjukkan perbaikan gejala sebesar 91,7%.

Kortikosteroid intranasal yang dipakai secara topikal telah terbukti mempunyai efektifitas terhadap perbaikan gejala klinik dan perbaikan kualitas hidup pada penderita RAM. ⁽⁴³⁾ Belum ada penelitian sebelumnya yang menggambarkan perbaikan penderita RAP dengan terapi TAA semprot hidung dari minggu ke minggu untuk melihat perbaikan gejala klinik dan KH (kualitas hidup) secara bersama-sama serta lamanya pengobatan. Pada penelitian disini TAA diberikan pada penderita RAP juga menunjukkan adanya perbaikan gejala klinik (dengan perbaikan SGT) dan peningkatan KH penderita (dengan skor KH). TAA semprot hidung bekerja secara lokal pada mukosa hidung, menunjukkan efek anti inflamasi yang poten dalam mengatasi gejala RAP yang bermakna termasuk mengatasi hidung buntu yang dirasakan sebagai gejala yang mengganggu bagi penderita. Keluhan hidung buntu pada RAP dapat menyebabkan obstruksi jalan napas yang

menyebabkan kemungkinan peningkatan gangguan tidur dan akan berakibat kelelahan pada siang harinya, penurunan aktifitas dan gangguan penampilan, sehingga berdampak pada KH orang tersebut. ⁽⁴³⁾ Hubungan yang erat antara gejala klinik dengan KH pada penderita RAP terbukti pada penelitian ini yaitu perbaikan gejala klinik secara bermakna ($p,0,001$) yang juga diikuti perbaikan KH yang bermakna ($p<0,001$). Hubungan keduanya menunjukkan suatu korelasi yang kuat (dengan $r=0,8$). Perbaikan KH yang bermakna terjadi baik pada KH total maupun KH semua domain. Perbaikan KH total pada minggu I sebesar 62,6% dan semakin membaik dari minggu ke minggu hingga minggu ke IV sebesar 96,3%. Untuk masing-masing domain menunjukkan perbaikan progresif pada minggu I dan terus berlangsung hingga minggu ke IV. Perbaikan untuk masing-masing domain hingga akhir pengobatan terbesar pada domain aktifitas sekitar 98,7% dan berurutan-turut diikuti domain masalah praktis, emosi, alergi lain, masalah tidur dan terakhir gejala hidung. Walaupun domain aktifitas menunjukkan perbaikan yang paling besar namun perbedaan perubahan dari masing-masing domain tidak jauh berbeda, sehingga penderita merasakan perbaikan menyeluruh untuk semua domain KH.

Beberapa faktor perlu dipertimbangkan untuk mencapai keberhasilan dalam pengobatan diantaranya efektifitasnya, kemudahan dalam pemakaian obat dan penerimaan pasien terhadap kemungkinan efek samping obat. Pemberian TAA 220 ugr/hari jelas terlihat efektifitasnya baik terhadap perbaikan gejala klinik dan peningkatan KH sedangkan pemberian obat juga cukup mudah untuk memperoleh ketaatan penderita dengan 1 kali pemberian. Untuk penerimaan pasien dengan pemberian selama 4 minggu menunjukkan keamanan TAA yang terlihat dari minimalnya efek samping selama pemakaiannya 4 minggu. Efek samping yang timbul disini tampak

ringan berupa hidung tersasa gatal, kering, timbulnya krusta dan sakit kepala. Dimana efek samping ini tampak meningkat pada minggu ke II dan mulai menurun pada minggu ke III dan IV. Jumlah penderita yang mengalami efek samping tersebut jumlahnya yaitu sebanyak 19 orang (61,3 %). Sedangkan untuk efek samping yang berat seperti epistaksi tidak didapatkan selama pengobatan dengan TAA 4minggu. Sehingga selama pemakaian jangka waktu tersebut dianggap cukup aman bagi penderita.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian disini dapat disimpulkan bahwa :

- TAA semprot hidung dengan dosis tunggal 220 ug/hari untuk penderita RAP persisten sedang berat efektif dalam memperbaiki semua gejala klinik dan meningkatkan semua domain KH penderita RAP yang bermakna ($p < 0,001$)
- TAA semprot hidung efektif secara klinik, mudah pemakaiannya (1 kali 220 ug/hari) dan aman (efek samping minimal) sehingga dapat ditoleransi baik oleh penderita dalam pemberiannya selama 4 minggu.
- Perbaikan klinis yang nyata dan progresif terjadi pada minggu I (hari 1 terjadi perbaikan klinis pada 29,0% penderita dan hari ke 3 pada 53% penderita) sampai minggu ke III (hari ke 17 terjadi perbaikan klinis pada seluruh penderita)
- Modifikasi kuesioner KH dari Juniper yang telah disesuaikan dengan kondisi di Indonesia ternyata dapat dipergunakan untuk menilai perbaikan KH penderita RAP yang sejalan dengan perbaikan gejala klinik yang bermakna ($p < 0,001$) pada terapi TAA. Hubungan yang erat ditunjukkan adanya korelasi yang amat baik antara keduanya (dengan $r=0,8$).

5.2. Saran

- TAA semprot hidung 220 ug satu kali/hari dapat direkomendasikan untuk penderita RAP persisten sedang-berat sebagai alternatif pengobatan pertama.
- Untuk meningkatkan kepatuhan penderita dalam pengobatan TAA semprot hidung yang dapat meningkatkan keberhasilan dalam pengobatan, perlu dijelaskan pada penderita efektifitas klinik TAA semprot hidung.
- Dapat dilakukan penelitian lanjutan :
 - Berapa lama obat TAA semprot hidung sebaiknya dipergunakan untuk terapi RAP ?
 - Apakah dosis yang lebih rendah daripada 220 ug mempunyai efektifitas yang sama. ?

DAFTAR PUSTAKA

1. Kay AB. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. Scott-Brown's Otolaryngology Rhinology. Fifth ed. London: Butterworth, 1987:93-8.
2. Durham SR. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. Scott-Brown's Otolaryngology Rhinology. Sixth ed. Oxford: Butterworth, 1997: 4/6/1-3.
3. Nathan RA, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 1997;99 Suppl:808-14.
4. Wihl JA, Kunkel G, Middleton E. Perennial Rhinitis. In: Mygind N, Bent W, editors. Allergic and vasomotor rhinitis: Clinical aspect. Copenhagen: Munksgard, 1985.
5. Fireman. Allergic rhinitis. In: Bluestone C, Stool SE, Kenna MA, editors. Pediatric Otolaryngology. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 905-7.
6. Agung I.B, Soetomo N.S. Eosinophilia nasal discharge sebagai kriteria diagnosis rhinitis allergica. Dalam: Kumpulan naskah ilmiah kongres nasional Perhati. Semarang , 1977:320-33.
7. Sumarwan I. Patofisiologi dan prosedur diagnostik rinitis alergi. Dalam: Simposium Current and future approach in the treatment of allergic rhinitis. Jakarta, 2001:1-2.
8. Rusmono N. Terapi medikamentosa penyakit alergi THT. Dalam: Kumpulan makalah kursus penyegar alergi imunologi di bidang THT (PIT), Bukittinggi , 1993:1-5.
9. Madiadipoera T. Diagnosis invivo dan invitro. Dalam: Kumpulan makalah kursus penyegar alergi imunologi di bidang THT(PIT) Bukittinggi, 1993.
10. Sarumpaet RD. Perbandingan efektifitas antara loratadine dan chlorperinamine maleat terhadap kualitas hidup penderita rinitis alergi perenial (Tesis). Semarang: Bagian IK THT FK Undip/SMF K THT RSUP Dr. Kariadi, 2001.

11. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. In: Coleman SG, editor. Adis Drug Evaluation. New Zealand: Adis International Ltd, 1997:257-8.
12. Bousquet J. World health Organisation initiative ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma).
13. Demoly P. WHO recommendation in the treatment of allergic rhinitis. Dalam: Symposium Current and future approach in the treatment of allergic rhinitis. Jakarta, 2001:2-3.
14. Barkowitch RB, Roberson, Zora J, Capano D, Chen R, Lutz C et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergic and Asthma Proc 1999;20:167-72.
15. Chrisp P, editor. Drugs Adis. New Zealand: Adis International Ltd, 1992:768.
16. King HC, Mabry RL. A practical guide to the management of nasal and sinus disorders. New York: Thieme Medical Publisher, 1993.
17. Howarth, P. Non sedative antihistamine and topical steroid as rational strategic on allergic rhinitis management. 7th Asian Research Symposium in Rhinology, February 15-16, 2002, Bali Indonesia.
18. Pascali D, Mosges R. International conference on allergic rhinitis in childhood. Allergy 1999;54 suppl:15-7.
19. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. J Allergic Clin Immunol 1999;104:132-6
20. Kay AB. Allergic inflammation under the microscope. 2nd International symposium on allergic management. France, 2000:6-7.
21. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Medical immunology. 9th ed. New Jersey: Prentice Hall International Inc, 1997.
22. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders and Company, 1997.

23. Mygind N, Nielson LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberga G, Dahl R et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108suppl:16-24.
24. Sumarwan I. Respon seluler dan humoral reaksi alergi dalam mukosa hidung. Dalam: Kumpulan makalah kursus penyegar alergi imunologi di bidang THT (PIT). Bukit Tinggi, 1993:14-9.
25. Lumry WR. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 Suppl : 151-8.
26. Nalbone VP, Naclerio RM. Allergy and immunology. In: Bailey BJ. Head and neck surgery-otolaryngology. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
27. Supomo, Sukardono. Manfaat kortikosteroid topikal pada rinitis alergi. Dalam: Losin K, editor. Kumpulan naskah Konas XI Perhati. Yogyakarta, 1995:21-34.
28. Sundaru H. Eosinofil pada inflamasi alergik. *MKI* 1996;46: 343-5.
29. Hostage st, Mavoleon G. Molecular Biology series. The molecular and cell biology of allergy. *The Journal of Laryngology and Otology* 1998;112:1126-37.
30. Suprihati W. Pengalaman klinik pemakaian kortikosteroid topikal pada rinitis alergi. Dalam: Losin K, editor. Kumpulan naskah Konas XI Perhati. Yogyakarta, 1995:35-44.
31. Harold SN. Mechanism of intranasal steroids in the management of upper respiratory allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 Suppl:138-43.
32. Tinkelman D, Failliers C, Gross G, Segal A, Southern L, Welch M et al. Multicenter evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Annals of allergy* 1990;64:234-40.
33. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: How do different agents compare?. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 Suppl:144-9.
34. James TCL, Goldstein MF, Gary NG. Effect of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone and placebo on HPA axis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 622-9.

35. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life patients with perennial allergic rhinitis with the French versions of the SF-36 health status questionnaire. *J Allergic Clin Immunol* 1994;94:182-8.
36. Juniper EF. Measuring health related quality of life in rhinitis. *J Allergic Clin Immunol* 1997;99 Suppl:742-9.
37. D'Antonio LL, Zimmerman GJ, Cella DF, Long SA. Quality of life and functional status measures in patient with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:482-7.
38. Long SA, D'Antonio LL, Robinson EB, Zimmerman G, Petti G, Chonkich G. Factors related to quality of life and functional status in 50 patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1996;106:1084-8.
39. International rhinitis management working group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Europ Allergic* 1994;49 Suppl:1-31.
40. Storms W, Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC. Allergic rhinitis: the patients perspective. *J Allergic Clin Immunol* 1997;99 Suppl:825-8.
41. Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC. Quality of life and rhinitis symptom : results of nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99 Suppl:815-8.
42. Juniper EF, Guyat GH, Dolovich J. Assessment of Quality of life in adolescent with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of questionnaire for clinical trials. *J Allergic Clin Immunol* 1994;93:413-23.
43. Findlay S, Huber F, Garcia J, Huang L. Efficacy of once-a-day intranasal administration of triamcinolone acetonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Annals of allergy* 1992;68:228-32.
44. Cauwenberge VP, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine Hcl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:100-6.